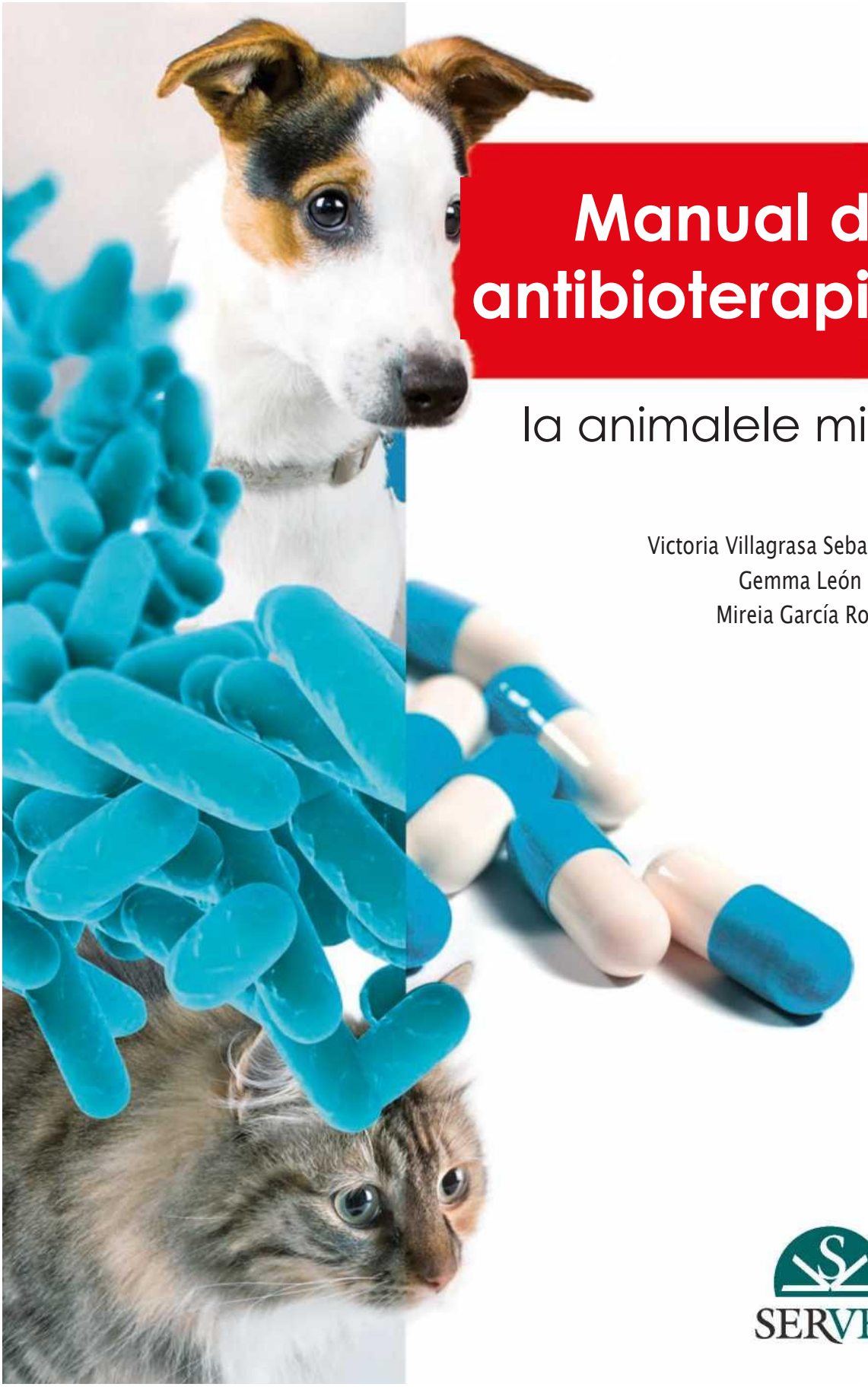


Manual de antibioterapie

la animalele mici

Victoria Villagrasa Sebastián
Gemma León Bello
Mireia García Roselló

SERVET

Manual de terapie cu antibiotice

la animale mici

Deținut de:
© 2018 Grupo Asís Biomedia SL
Plaza Antonio Beltrán Martínez, nr. 1, etajul 8 - litera I (Centrul de afaceri El Trovador)
50002 Zaragoza - Spania

Prima impresie: iulie 2018

Ilustrator:
Iacob Gragera Artal

Credite foto:
Shutterstock
Alexavol, pagina 38
Zaharia Bogdan Rares, pagina 47
Anton Kozyrev, pagina 53

ISBN: 978-84-17225-72-8
Licență: Z 1078-2018

Design, pre-tipărire și tipărire:
Servet Editorial - Grupo Asís Biomedia SL www.grupoasis.com info@grupoasis.com

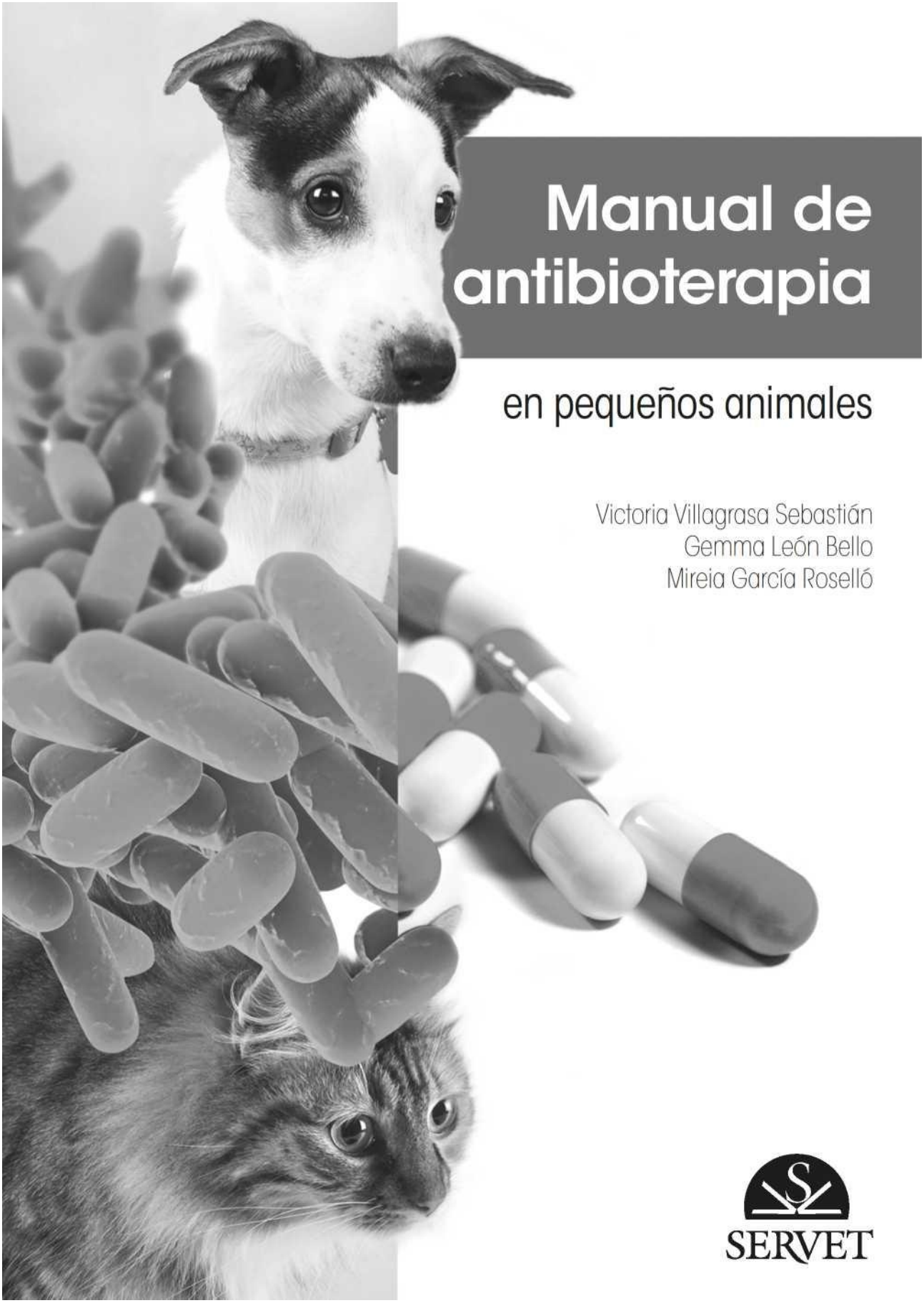
Servet este o editură a Grupo Asís

Toate drepturile rezervate.

Orice formă de reproducere, distribuire, comunicare publică sau transformare a acestei opere poate fi realizată numai cu autorizația proprietarilor săi, cu excepția cazurilor în care legea prevede altfel. Contactați CEDRO (Centrul Spaniol pentru Drepturi de Reproducere) dacă trebuie să fotocopiați sau să scanați orice parte a acestei opere (www.conlicencia.com ; +34 91 702 19 70 / +34 93 272 04 47).

Avertizare:

Știința veterinară este supusă unor schimbări evolutive constante, la fel ca și farmacologia și alte științe. Prin urmare, este responsabilitatea inevitabilă a medicului veterinar clinician, pe baza experienței sale profesionale, să determine și să verifice dozajul, metoda, perioada de administrare și contraindicațiile tratamentelor aplicate fiecărui pacient.
Nici editorul, nici autorul nu își asumă nicio responsabilitate pentru daunele sau pierderile care pot fi cauzate persoanelor, animalelor sau bunurilor ca urmare a utilizării sau aplicării corecte sau incorecte a datelor care apar în această lucrare.



Manual de antibioterapia

en pequeños animales

Victoria Villagrasa Sebastián
Gemma León Bello
Mireia García Roselló

SERVET

„Membrilor familiilor noastre, celor prezenți și celor absenți.”

Autori

Victoria Villagrasa Sebastián

Și-a luat doctoratul în Farmacie de la Universitatea din Valencia în 1998. În prezent, este profesor titular la Universitatea CEU Cardenal Herrera, unde predă Farmacologie în cadrul programelor de Medicină Veterinară și Fizioterapie. De asemenea, a predat în cadrul programului de Medicină al Universității din Valencia. A predat în cadrul cursului de doctorat „Utilizarea antiinfecțioaselor în profilaxie și terapeutică" și în cadrul programului de masterat în Îngrijire Farmaceutică și Farmacie Clinică. În prezent, predă în cadrul programului de masterat în Siguranța Alimentară de la Universitatea CEU Cardenal Herrera. A combinat această activitate cu cercetarea, coordonând mai multe teze de doctorat și colaborând la numeroase proiecte de cercetare și contracte cu diverse companii farmaceutice. Acest lucru a dus la publicarea a numeroase articole în reviste științifice specializate în Farmacologie.

Este coautoare a două ediții ale cărții *Manual de Farmacologie: Ghid pentru Utilizarea Rațională a Medicamentelor* , precum și a mai multor capitole de carte și articole în publicații științifice internaționale de specialitate. Este membră a Comitetului de Evaluare a Medicamentelor Veterinare al Agenției Spaniole pentru Medicamente și Produse de Sănătate (AEMPS).

Gemma León Bello

Este licențiată în Farmacie și are un doctorat în Sănătate Publică de la Universitatea Miguel Hernández din Elche (2015). De asemenea, deține un master în Sănătate a Mediului de la Universitatea din Valencia, UIMP, și de la Fundació Universitat Empresa (2003). Are o diplomă în Metodologia Cercetării în Științe ale Sănătății de la Școala Valenciană de Studii de Sănătate (EVES) și o diplomă în Sănătate Publică de la Școala Națională de Sănătate Publică. În 2014, a obținut Certificatul în Farmacie Veterinară. În prezent, este lector universitar la Facultatea de Medicină Veterinară a Universității CEU Cardenal Herrera (Valencia), unde predă Farmacologie. Este responsabilă de managementul medicamentelor la Spitalul Universitar Veterinar CEU Cardenal Herrera. Are experiență în cercetare și a participat la proiecte de cercetare. Este autoarea și coautoarea mai multor publicații științifice și materiale didactice.

Mireia García Roselló

Deține un doctorat în Medicină Veterinară de la Universitatea Politehnică din Valencia (2004). A finalizat studii postuniversitare în practica clinică la animale mici în 2014 și coordonează programul postuniversitar „Specializare în Practica Clinică la Animale Mici" la Universitatea CEU Cardenal Herrera. A participat ca cercetător asociat la mai multe proiecte de cercetare - privind regenerarea neuronală la Centrul de Cercetare Príncipe Felipe (Valencia). Este medic veterinar la Spitalul Veterinar Universitar CEU Cardenal Herrera din 2008, iar din septembrie 2013 este directoarea acestuia. De asemenea, este coautoare a mai multor manuale și articole științifice publicate în reviste internaționale. A participat la diverse proiecte de cercetare și în prezent face parte dintr-un grup de cercetare în chirurgie veterinară experimentală și aplicată.

Contribuitori

- **Encarna Castillo García** . Profesor titular. Departamentul de Farmacie. Facultatea de Științe ale Sănătății, Universitatea CEU Cardenal Herrera.
- **Empar García Roselló** , profesor asociat în cadrul Departamentului de Medicină și Chirurgie Veterinară din cadrul Facultății de Medicină Veterinară a Universității CEU Cardenal Herrera.
- **Ángel María Hernández Guerra** . Profesor titular al Departamentului de Medicină și Chirurgie Animală din cadrul Facultății de Medicină Veterinară a - Universității CEU Cardenal Herrera.
- **Jaume Jordá Moret** , profesor asociat la Departamentul de Producție și Sănătate Animală, Sănătate Publică Veterinară și Știința și Tehnologia Alimentelor din cadrul Facultății de Medicină Veterinară a Universității CEU Cardenal Herrera.
- **María López Murcia** , profesor titular în cadrul Departamentului de Medicină și Chirurgie Veterinară din cadrul Facultății de Medicină Veterinară a Universității CEU Cardenal Herrera.
- **Clara Marín Orenga.** Profesor titular în cadrul Departamentului de Producție și Sănătate Animală, Sănătate Publică Veterinară și Știința și Tehnologia Alimentelor la Facultatea de Medicină Veterinară a Universității CEU Cardenal Herrera.
- **Marta Marín Vázquez** , profesor colaborator , doctor în științe, Departamentul de Farmacie, Facultatea de Științe ale Sănătății, Universitatea CEU Cardenal Herrera.
- **Aloma Mayordomo Febrer** . Profesor colaborator, doctor în științe, Departamentul de Medicină și Chirurgie Veterinară, Facultatea de Medicină Veterinară, Universitatea CEU Cardenal Herrera.
- **María Raquel Miquel González** , profesor asociat în cadrul Departamentului de Farmacie al Facultății de Științe ale Sănătății a Universității CEU Cardenal Herrera.
- **María Amparo Sanahuja Santafé** . Profesor adjunct al Departamentului de Farmacie a Facultății de Științe ale Sănătății a Universității CEU Cardenal Herrera.
- **María Sebastián Morelló** . Profesor asociat al Departamentului de Farmacie din cadrul Facultății de Științe ale Sănătății a Universității CEU Cardenal Herrera.
- **Santiago Vega García** , profesor titular în cadrul Departamentului de Producție și Sănătate Animală, Sănătate Publică Veterinară și Știința și Tehnologia Alimentelor din cadrul Facultății de Medicină Veterinară a Universității CEU Cardenal Herrera.
- **Eliseo Zuriaga Sanchís** , profesor asociat la Departamentul de Medicină și Chirurgie Veterinară din cadrul Facultății de Medicină Veterinară a Universității CEU Cardenal Herrera.

Prolog

Este dificil să justifici publicarea încă unei cărți, în special a uneia despre terapia cu antibiotice, având în vedere numărul vast de cărți deja disponibile pe această temă. Cu toate acestea, acest *Manual de Terapie cu Antibiotice la Animalele Mici* Are ceva special: se adresează profesioniștilor responsabili de sănătatea animalelor noastre de companie. Este destinată celor pentru care informarea este fundamentală, nu doar pentru succesul muncii lor cu animalul, ci și pentru a le putea oferi proprietarilor explicațiile necesare despre ceea ce fac, cum o fac și de ce. Această carte va aduce o contribuție decisivă la aceste informații, îmbunătățind calitatea muncii lor printr-o instruire completă.

Scopul cărții este de a motiva puternic pe cei implicați în utilizarea antibioticelor , reconciliind aspecte care nu sunt antagonice : sănătatea animalelor și calitatea - îngrijirii pacienților cu mandatul de a conserva o resursă rară și greu de regenerat.

Spania este țara din Uniunea Europeană unde se vând cele mai multe antibiotice veterinare. Acest lucru nu ar fi o problemă dacă utilizarea sporită a antibioticelor nu ar duce la o probabilitate mai mare de a dezvolta bacterii rezistente la aceste medicamente.

Orice utilizare a antibioticelor, chiar și atunci când este adecvată și conservatoare, contribuie la dezvoltarea rezistenței. Utilizarea pe scară largă și utilizarea greșită accelerează acest proces. Bacteriile rezistente de la animale pot ajunge la oameni.

Oamenii și animalele sunt adesea afectate de agenți patogeni similari și tratate cu antibiotice similare. Acești agenți patogeni se transmit prin contact direct sau răspândire în mediu.

Dezvoltarea rezistenței la antibiotice, odată cu apariția și răspândirea bacteriilor multirezistente și lipsa tratamentelor alternative, este în prezent una dintre cele mai mari probleme de sănătate publică și de sănătate animală care trebuie abordată.

Rezistența la antibiotice este o problemă nu doar în Europa, ci la scară globală și afectează diferite sectoare: sănătatea publică, sănătatea animalelor, producția de animale, tranzacțiile comerciale și mediul.

Amenințarea rezistenței la antibiotice este foarte serioasă. În puțin sub o sută de ani, am trecut de la promisiunea unei lumi fără infecții bacteriene la riscul serios de a fi blocați terapeutic în tratamentul unora dintre aceste infecții. În cele din urmă, ne-am dat seama că antibioticele nu sunt o resursă nelimitată ; dimpotrivă, sunt o resursă rară și dificil de regenerat.

Unii vor spune că exagerăm, dar atât de mulți spun asta și atât de multe argumente sunt aduse în față, încât nu pare paranoia unui grup de zeloți; mai degrabă, pare avertismentul serios al unui grup de oameni de știință destul de bine informați . De fapt, a devenit o prioritate pentru Comisia Europeană , pentru guvernele din întreaga Europă și pentru întreaga lume.

Lumea, pentru Organizația Mondială a Sănătății (OMS), pentru Organizația Mondială pentru Sănătatea Animalelor (OIE) etc. Pe scurt, pentru orice organizație implicată în sănătatea publică și animală, deoarece toți sunt de acord că este o problemă a tuturor. Conceptul „One Health", care cuprinde sănătatea animalelor, a oamenilor și a mediului, își găsește cea mai mare expresie în rezistența antimicrobiană.

Inițiativa „One Health" a apărut acum 11 ani cu scopul de a dezvolta ideea unei singure sănătăți la nivel mondial și integrează acțiuni coordonate în domeniile sănătății umane , sănătății animalelor și mediului, deoarece interrelația dintre cele trei domenii, îngrijirea sănătății oamenilor, a animalelor și a mediului, accelerează progresele biomedicale, îmbunătățește sănătatea publică și extinde baza cunoștințelor științifice.

Obiectivul său este de a contribui decisiv la răspunsul global la boli, la implementarea unor strategii eficiente de prevenire și limitare a răspândirii acestora și la lupta împotriva rezistenței la antibiotice.

Antibioticele nu vindecă toate bolile , iar utilizarea lor greșită le poate compromite eficacitatea atunci când este nevoie.

Evident, nu este vorba despre evitarea completă a antibioticelor , ci despre utilizarea lor adecvată: conform principiilor utilizării prudente, alegerea medicației potrivite, selectarea dozei optime, a intervalului de dozare și a duratei tratamentului , precum și a căii de administrare necesare; în toate cazurile în care este indicată utilizarea acestor medicamente. Cu alte cuvinte: utilizarea rațională a antibioticelor.

Țara noastră, așa cum am menționat la început , se numără printre cele cinci țări europene cu cel mai mare consum de antibiotice, atât în sănătatea umană, cât și în cea animală. Prin urmare, vom reuși în această luptă împotriva rezistenței doar cooperând în ambele domenii. Desigur, cooperarea nu este întotdeauna sinonimă cu succesul, dar este un punct de plecare crucial, iar în cadrul acestei cooperări între sănătatea animală și cea umană, între diferiți profesioniști și din diverse domenii de cunoaștere, se află medicii veterinari clinicieni cărora li se adresează această carte.

Rezultatul acestei lupte împotriva rezistenței la antibiotice este preocuparea tuturor, dar la fel de importante sunt și beneficiile sale . Aș dori să explorăm împreună aceste pagini, care ne vor ajuta să înțelegem mai bine ce este un antibiotic: mecanismele de rezistență, spectrul de acțiune, formele farmaceutice, protocoalele de tratament și așa mai departe. Haideți să o facem, să o citim și, mai presus de toate, haideți să o consultăm.

Consuelo Rubio Montejano

Șeful Departamentului de Medicamente Veterinare din cadrul Agenției Spaniole pentru Medicamente și Produse de Sănătate (AEMPS)

Prefaţă

Măreția unei națiuni și progresul său moral pot fi judecate după felul în care sunt tratate animalele sale.

Mahatma Gandhi

De ani de zile, OMS avertizează cu privire la pierderea eficacității antibioticelor , în principal din cauza fenomenului natural al rezistenței bacteriene. Aceasta înseamnă că avem un arsenal terapeutic din ce în ce mai limitat împotriva unui inamic care devine din ce în ce mai puternic și mai rezistent. Această pierdere a eficacității antibioticelor nu are doar un cost clinic ridicat, care în multe cazuri poate duce la deces, ci și un impact economic semnificativ din cauza cheltuielilor cu utilizarea antibioticelor mai scumpe, a apariției unor complicații mai frecvente și mai severe, care, la rândul lor, sunt asociate cu o nevoie mai mare de proceduri și tratamente adjuvante.

Ne-am gândit de mult timp la crearea unui manual practic pentru utilizarea antibioticelor în clinicile veterinare, o resursă unde să se poată răspunde cu ușurință la întrebările despre utilizarea anumitor antibiotice . În plus, era esențial să se stabilească protocoale definite pentru utilizarea antibioticelor în diferite infecții; protocoale care să permită o abordare consecventă a tratamentului cu antibiotice și să ghideze medicii veterinari în alegerea terapiei adecvate. Așa a apărut ideea și, datorită Servet Publishers, aceasta a devenit acum realitate.

Acest manual este structurat în două părți clar distincte : prima descrie proprietățile farmacologice ale diferitelor familii de antibiotice, iar a doua conține tabele cu terapia antimicrobiană pentru cele mai frecvente infecții bacteriene la animalele mici. Evidențiem un capitol dedicat ghidurilor privind utilizarea rațională a antibioticelor , unde medicii veterinari poartă responsabilitatea finală pentru prescrierea și administrarea acestora la animalele noastre de companie.

Această carte a fost scrisă pentru a oferi o actualizare cuprinzătoare a informațiilor farmacoterapeutice referitoare la antibioticele disponibile în medicina veterinară pentru animalele mici. Aplicațiile sale clinice, prezentate în tabele cu cele mai frecvente infecții întâlnite în practică, reprezintă principala inovație a cărții.

Toți contribuitorii au depus eforturi pentru a revizui, actualiza și sintetiza informațiile referitoare la familiile de antibiotice și a le aplica în tabele.

Cartea diferențiază între diferite sisteme de organe și utilizarea antibioticelor , oferind lucrării o abordare mult mai practică și aplicată. De asemenea, oferă cazuri clinice la sfârșitul mai multor capitole care contextualizează teoria.

Manualul de terapie antibiotică la animalele mici se adresează studenților și profesioniștilor din domeniul veterinar , pe care îi invităm să îl utilizeze și să îl critice, astfel încât să putem construi împreună noi instrumente de lucru.

Avem încredere că acest manual va deveni un document de referință pentru profesioniștii veterinari în practica lor zilnică, ceea ce va contribui , fără îndoială, la utilizarea rațională a antibioticelor.

Autorii doresc să mulțumească tuturor colaboratorilor care au participat la realizarea acestei cărți și au făcut posibilă publicarea acesteia. Vă mulțumesc foarte mult pentru tot efortul și dăruirea de care ați dat dovadă și mulțumesc editurii Servet pentru răbdarea și încrederea acordate.

Sperăm că acest manual va fi util tuturor; acesta este scopul nostru principal. Și, așa cum spunea colega noastră Consuelo Rubio în prefață: „Să-l facem, să-l citim și, mai presus de toate, să-l consultăm.”

Victoria Villagrasa Sebastian
Gemma León Bello Mireia
García Roselló

Cuprins

1. Introducere la terapia cu antibiotice 1

Jaume Jordá Moret, Clara Marín Orenga, Santiago Vega García.

Definiția antibioticului 1

Prezentare generală istorică 1

Clasificare din principalele familii de antimicrobiene.... 1

Definiții ale termenilor înrudiți 3

Principalele mecanisme ale rezistenței bacteriene 4

2. Instrucțiuni de utilizare justificarea antibioticelor 7

Gemma León Bello, Eliseo Zuriaga Sanchís.

Introducere 7

Domeniul de aplicare al problemei 7

Acțiunile autorităților sanitare 8

Acțiunile profesioniștilor veterinari 8

Rețetă excepțională din cauza nulității prescripție terapeutică sau în cascadă 8

3. Antibiotice beta-lactamice 11

Victoria Villagrasa Sebastián, Gemma León Bello.

Mecanismul de acțiune 11

Peniciline 12

Farmacocinetică 13

Reacții adverse 13

Interacțiuni și contraindicații 14

Spectrul de acțiune 14

Rezistență bacteriană 14

Aplicații terapeutice 14

Forme farmaceutice și protocol terapeutic 15

Cefalosporine 16

Farmacocinetică 16

Reacții adverse 16

Interacțiuni și contraindicații 17

Spectrul de acțiune 17

Rezistență bacteriană 18

Aplicații terapeutice 18

Forme farmaceutice și protocolul terapeutic 18

Carbapeneme 20

Farmacocinetică 20

Reacții adverse 20

Interacțiuni și contraindicații 20

Spectrul de acțiune 21

Rezistență bacteriană 21

Aplicații terapeutice 21

Forme farmaceutice și protocolul terapeutic 21

Antibiotice monobactamice (monobactame) 22

Farmacocinetică 22

Reacții adverse 22

Interacțiuni 22

Spectrul de acțiune 22

Aplicații terapeutice 22

Forme farmaceutice și protocolul terapeutic 22

Inhibitori ai beta-lactamazelor 23

Mecanismul de acțiune 23

Farmacocinetică 23

Reacții adverse 23

Spectrul de acțiune 23

Aplicații terapeutice 23

Forme farmaceutice și protocolul terapeutic 24

4. Macrolide 25

María Sebastián Morello.

Mecanismul de acțiune 25

Farmacocinetică 26

Reacții adverse 27

Interacțiuni și contraindicații 27

Spectrul de acțiune 28

Rezistență bacteriană 29

Aplicații terapeutice 29

Forme farmaceutice
și protocol terapeutic 30

5. Aminoglicozide 31

Marta Marín Vázquez.

Mecanismul de acțiune 31
Farmacocinetică 32
Reacții adverse 32
Interacțiuni și contraindicații 33
Spectrul de acțiune 33
Rezistență bacteriană 34
Aplicații terapeutice 34
Forme farmaceutice
și protocolul terapeutic 35
Caz clinic 38

6. Chinolone 39

María Raquel Miquel González.

Mecanismul de acțiune 39
Farmacocinetică 40
Reacții adverse 41
Interacțiuni și contraindicații 41
Spectrul de acțiune 42
Rezistență bacteriană 43
Aplicații terapeutice 43
Forme farmaceutice
și protocol terapeutic 44
Caz clinic 46

7. Tetracicline 48

María Amparo Sanahuja Santafé.

Mecanismul de acțiune 48
Farmacocinetică 49
Reacții adverse 49
Interacțiuni și contraindicații 50
Spectrul de acțiune 50
Rezistență bacteriană 50
Aplicații terapeutice 50
Avantajele doxiciclinei 51
Forme farmaceutice
și protocol terapeutic 51
Caz clinic 53

8. Sulfonamide și trimetoprim . 54

Victoria Villagrasa Sebastián.

Mecanismul de acțiune 54
Farmacocinetică 55
Reacții adverse 56
Interacțiuni și contraindicații 56
Spectrul de acțiune 57
Rezistență bacteriană 57
Aplicații terapeutice 58
Forme farmaceutice
și protocol terapeutic 58

9. Cloramfenicol și metronidazol 0,60

Gemma León Bello, Victoria Villagrasa Sebastián.

Cloramfenicol 60

Mecanism de acțiune 60
Farmacocinetică 61
Reacții adverse 61
Interacțiuni și contraindicații 61
Spectrul de acțiune 62
Aplicații terapeutice 62
Forme farmaceutice și protocol terapeutic 62

Metronidazol 63
Mecanismul de acțiune 63
Farmacocinetică 64
Reacții adverse 64
Interacțiuni și contraindicații 64
Spectrul de acțiune 65
Aplicații terapeutice 65
Forme farmaceutice și protocol terapeutic 65

10. Lincosamide: lincomicină și clindamicină 66

Gemma León Bello.

Mecanismul de acțiune 66
Farmacocinetică 66
Reacții adverse 67
Interacțiuni și contraindicații 67
Spectrul de acțiune 67
Rezistență bacteriană 67
Aplicații terapeutice 68
Forme farmaceutice și protocol terapeutic 68
Caz clinic 69

11. Antibiotice polipeptidice...70

Encarna Castillo García.

Polimixine 70
Mecanismul de acțiune 70
Farmacocinetică 71
Reacții adverse 72
Interacțiuni și contraindicații 72
Spectrul de acțiune 72
Rezistență bacteriană 72
Aplicații terapeutice 73
Forme farmaceutice și protocol terapeutic 73

Bacitracină 74
Mecanismul de acțiune 74
Farmacocinetică 75
Reacții adverse 75
Interacțiuni și contraindicații 75
Spectrul de acțiune 75
Rezistență bacteriană 75
Aplicații terapeutice 76
Forme farmaceutice și protocol terapeutic 76

12. Tabele cu terapie antimicrobiană în infecțiile majore 77

Mireia García Roselló, Empar García Roselló, Ángel María Hernández Guerra, Aloma Mayordomo Febrer, María López Murcia, Eliseo Zuriaga Sanchís.

Comentarii anterioare 77
Infecții ale cavității bucale 77
Infecții ale urechii, nasului și gâtului 77
Infecții ale sistemului nervos 77
Infecții ale pielii 77
Infecții ale tractului respirator 78
Septicemie și bacteriemie 78

Tabele terapeutice în funcție de localizarea infecției 80

13. Bibliografie 95

Introducere în terapia cu antibiotice

Definiția antibioticului

Dicționarul Academiei Regale Spaniole (RAE), referitor la conceptul de „antibiotic”, precizează: „spus despre o substanță chimică: capabilă să oprească dezvoltarea anumitor microorganisme patogene, prin acțiunea sa bacteriostatică, sau să provoace moartea acestora, prin acțiunea sa bactericidă, și care este produsă de o ființă vie sau fabricată sintetic”. În acest fel, definește și cuprinde întregul set de substanțe naturale, semisintetice sau sintetice care, în concentrații scăzute, inhibă creșterea sau provoacă moartea bacteriilor. Un antibiotic este, prin definiție, ceea ce se opune vieții. Etimologic , „antibiotic” provine din grecescul ὄνονος (anti), „împotriva” și ΚΟΣ (biotikos), „legat de viață”.

Există însă o altă definiție, mai eclectică, a - antibioticului, care îl definește ca fiind punctul de cotitură în istoria controlului și tratamentului bolilor infecțioase în medicină și începutul erei antimicrobiene.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) le definește ca fiind „medicamente utilizate pentru prevenirea și tratarea infecțiilor bacteriene”.

Antibioticele au fost dezvoltate ca răspuns la nevoia de a controla bolile infecțioase, în special cele cauzate de bacterii, motiv pentru care sunt numite și „antimicrobiene ”. Acestea se caracterizează prin acțiunea asupra acestor celule bacteriene (procariote), care sunt distincte de celulele umane (eucariote), iar scopul este de a le elimina complet.

Prezentare generală istorică

Deși încă din cele mai vechi timpuri oamenii au căutat să combată infecțiile prin diferite remedii, cum ar fi extractul unor plante și ciuperci din unele brânzeturi, căutarea științifică a substanțelor antibacteriene este datată chiar de identificarea bacteriilor și a rolului lor ca agent infecțios (tabelul 1).

Totuși, după obținerea întregului arsenal , o umbră începe să apară la orizont: apariția primelor rezistențe la antibiotice.

Clasificarea principalelor familii de antimicrobiene

Antibioticele sunt clasificate în general în funcție de nivelul lor structural și mecanismul de acțiune.

În funcție de nivelul structural la care acționează, antibioticele sunt de obicei împărțite în:

- Inhibitori ai sintezei peretelui celular: cefalosporine, carbapeneme și monobactame.
- Modificatori ai permeabilității membranei celulare : polimixină.
- Inhibitori ai sintezei proteinelor: aminoglicozide, tetracicline, cloramfenicol și macrolide.
- Modificatori ai funcției ADN sau ARN: chinolone și rifamicine.
- Inhibitori competitivi ai metaboliților sau factorilor de creștere: sulfonamide.

Tabelul 1. Cronologia descoperirii și evoluției antibioticelor.

Cronologie	Descoperire
1670	Anton Van Leeuwenhoek a descoperit bacteria.
1800	Louis Pasteur a făcut o legătură între germen și boală.
1877	Louis Pasteur a descoperit că unele bacterii saprofite pot distruge bacteria antraxului. Paul Ehrlich a folosit **Salvarsan** pentru a trata sifilisul. Rudolf von Emmerich a reușit să distrugă agenții care provoacă holera și difteria într-o eprubetă, deși nu a putut să-i aplice în niciun tratament.
1910	Vaudremer a folosit *Aspergillus fumigatus* pentru a trata tuberculoza, deși din cauza capriciilor celui de-al Doilea Război Mondial nu a putut să-l întâlnească pe Fleming.
1928	**Alexander Fleming** (Fig. 1) a descoperit penicilina observând efectul *Penicillium notatum* asupra creșterii *Staphylococcus aureus,* deși abia al Doilea Război Mondial Ernst Boris Chain și Howard Walter Florey au dezvoltat o metodă de purificare a penicilinei care a permis sinteza și comercializarea acesteia. Aceasta a marcat începutul erei moderne a antibioticelor. Prin urmare, penicilina **a fost** primul antibiotic descoperit și s-a dovedit atât de eficientă în combaterea infecțiilor anterior mortale, încât oamenii de știință au poreclit-o „medicamentul miraculos". Această descoperire a declanșat o revoluție fără precedent în domeniul sănătății în analele științei medicale. Cercetările ulterioare asupra penicilinei au condus la dezvoltarea de noi peniciline sintetice și semisintetice, care aveau să formeze grupul beta-lactamelor (numite după inelul beta-lactamic din structura lor).
1936	Din punct de vedere istoric, tratamentul antiinfecțios modern a început cu sinteza **sulfonamidelor** , deoarece până atunci tratamentul se baza pe acțiunea ionilor metalici, care acționau fără discriminare asupra celulelor procariote și eucariote. Din acest moment, cursa antimicrobiană a devenit de neoprit.
1939	René Dubos (elevul lui Waksman) descoperă **tirotricina** .
1940-1949	Selman Abraham Waksman a izolat și caracterizat zece antibiotice, dintre care trei au avut succes clinic: **actinomicina** , **streptomicina** și **neomicina** .
1950	A fost sintetizat un grup de compuși **nitroimidoazoli** , dintre care **metronidazolul s-a remarcat** împotriva *Trichomonas vaginalis.*
1957	S-a obținut **kanamicină** . S-a inițiat terapia antibiotică combinată.
1958	**Gentamicina** a fost obținută din specii din genul *Micromonospora* .
1967	**Tobramicina** este sintetizată .
1970	Este descoperit **imipenemul** , dând naștere unei noi clase de antibiotice cu spectru larg, **carbapenemele** .
1971	**Dibekacina** este sintetizată .
1972	**Amikacina** este sintetizată .
1975	**Netilmicina** este sintetizată .
1978	**Sisomicina** a fost obținută din specii din genul *Micromonospora* .

În funcție de mecanismul lor de acțiune, antibioticele sunt de obicei împărțite în:

- Bactericide: provoacă moartea bacteriilor, deci procesul nu este reversibil.
- Bacteriostatice: Acestea blochează dezvoltarea și multiplicarea bacteriilor, dar nu le elimină, astfel încât atunci când antibioticul este întrerupt, efectul său este reversibil (bacteriile s-ar putea reproduce din nou).

Majoritatea antibioticelor au mai mult de o indicație terapeutică (un antibiotic poate vindeca mai mult de o boală). În mod similar, aceeași boală poate fi vindecată cu antibiotice diferite (din aceeași familie sau din familii diferite).

Antibioticele sunt grupate în familii sau grupuri pe baza compoziției lor chimice comune sau a efectului lor asupra aceleiași structuri bacteriene, caracteristici care determină indicațiile lor terapeutice. Tabelul 2 prezintă câteva dintre cele mai frecvent utilizate grupuri de antibiotice în practica clinică de rutină.

Definiții ale termenilor înrudiți

Următoarele sunt definiții ale unor termeni legați de antibiotice.

- **Spectrul antibacterian:** indică gama de bacterii - împotriva cărora un antibiotic este eficient în acțiunea sa bactericidă sau bacteriostatică.
- **Activitate bactericidă și bacteriostatică:** aceste activități diferă atât prin mecanismul lor, cât și prin efectul lor asupra populației bacteriene. **Bactericidele** elimină bacteriile, în timp ce **bacteriostaticele** previn multiplicarea acestora prin inhibarea diviziunii celulare. Uneori, diferența se va datora concentrațiilor utilizate și bacteriilor țintă.

Figura 1. Alexander Fleming (1881-1955) în laboratorul său de la Facultatea de Medicină a Spitalului St. Mary's, Londra.

- **Antibiograma:** Capacitatea antibiotică a diferitelor substanțe este supusă apariției rezistenței la aceste efecte, rezultată din administrarea necorespunzătoare și din procesele de selecție naturală. Această rezistență creează necesitatea de a cunoaște, *a priori,* eficacitatea antibioticului împotriva populației bacteriene.
  În acest scop, a fost dezvoltat instrumentul **antibiogramă** . Acesta implică expunerea populației bacteriene țintă la diferite grupuri de antibiotice în laborator și evaluarea capacității lor de creștere în prezența acestora. Apariția zonelor de inhibare a creșterii în zona în care a fost aplicat antibioticul indică absența rezistenței. În schimb, creșterea bacteriană indică o lipsă de sensibilitate la agent și, prin urmare, rezistență. Aceste antibiograme pot fi efectuate folosind **metode calitative** , care permit clasificarea directă a microorganismelor ca sensibile sau rezistente, sau

metode cantitative , care permit determinarea - concentrației minime inhibitorii (CMI) și a concentrației minime bactericide (CMB), definite mai jos.

- CMI: este concentrația minimă de antibiotic care, într-o perioadă de timp predeterminată, este capabilă să inhibe creșterea *in vitro* a inoculurilor bacteriene standardizate anterior (concentrație cunoscută de germeni).
- CBM: este concentrația minimă a unui antibiotic - care, într-o perioadă de timp predeterminată , este capabilă să inducă moartea *in vitro* a 99,9% din populațiile bacteriene standardizate anterior.

Principalele mecanisme ale rezistenței bacteriene

Rezistența la antibiotice este capacitatea bacteriilor de a rezista efectelor unuia sau mai multor antibiotice. Există chiar și germeni **rezistenți la mai multe medicamente** , care sunt rezistenți la două sau mai multe grupuri de antimicrobiene utilizate în mod obișnuit în tratamentul lor.

bacteriilor rezistente la antibiotice este una dintre cele mai grave amenințări la adresa sănătății publice în prezent; acestea cauzează 25.000 de decese anual în Europa (aproximativ 2.800 în Spania). În plus, generează costuri suplimentare pentru asistența medicală de aproximativ 1,5 miliarde de euro în Uniunea Europeană.

Bacteriile au devenit rezistente ca urmare a utilizării necorespunzătoare sau incorecte a antibioticelor, inclusiv comportamente precum automedicația (de către oameni) cu aceste medicamente fără prescripție medicală sau utilizarea antibioticelor rămase pentru a trata infecții virale precum gripa sau răceala comună. Proprietarii de animale de companie pot, de asemenea, să aibă o anumită responsabilitate în cazurile în care administrează antibiotice prescrise anterior pe care le păstrează încă acasă.

Numărul mare de bacterii dintr-o populație asociată cu o boală și durata scurtă de viață a ciclului lor de viață favorizează dezvoltarea unor mutanți rezistenți . O altă cerință pentru apariția rezistenței , pe lângă mutații și presiunea de selecție, este existența unor mecanisme de rezistență. Antibioticele obținute din surse naturale generează rezistență mai ușor decât cele de origine sintetică, datorită mecanismelor intrinseci de rezistență ale bacteriilor.

Bacteriile pot dobândi rezistență la antibiotice în două moduri:

- **Pe verticală:** o mutație cromozomială va apărea într-una dintre multiplele diviziuni celulare pe care le suferă bacteriile (în condiții naturale o singură bacterie poate genera 500.000 în 10 ore) și aceasta s-ar transmite descendenților săi.
- **Pe orizontală:** bacteriile sunt capabile să transmită fragmente de ADN de la o bacterie la alta prin plasmide (particule circulare care se replică independent de ADN-ul cromozomial și sunt transmise prin *pili)* cromozomi sexuali) și transpozoni (gene săritoare), care se mișcă de la un cromozom la un plasmidă și de la o plasmidă la alta.

Utilizarea antibioticelor sintetice ar reduce potențialul acestor rezistențe rapide, deoarece bacteriilor le-ar lipsi genele selectate pentru exprimarea mecanismelor de rezistență. Cu toate acestea, efectele enzimatice au un impact puternic asupra acestor opțiuni și trebuie luate în considerare.

Mecanisme de rezistență intrinsecă

- Generarea de enzime care inactivează antibioticul, așa cum se întâmplă în cazul penicilinelor, cefalosporinelor sau aminoglicozidelor; care sunt hidrolizate, adică distruse prin intermediul unor enzime numite B-lactamaze, printre care se numără penicilinaza.
- Alterarea țintei sau a părții celulei unde ar trebui să se lege antimicrobianul, reducând afinitatea chimică dintre ele sau creând noi ținte în care acestea concurează pentru a se lega de ținta originală.
- Scăderea metodei de intrare prin peretele celular, necesitând o concentrație mai mare pentru a penetra prin scăderea permeabilității membranei sau generând sisteme de pompare prin care antibioticul este expulzat.

Tabelul 2. Clasificarea chimică a antimicrobienelor, câteva exemple, mod de acțiune simplificat și spectru.

Cluster	Membri	Mod de acțiune	Spectru
Beta-lactamice: Peniciline	• Penicilina G • Penicilina V	Acestea inhibă sinteza peretelui celular	bacterii Gram-pozitive
	• Cloxacilină		Stafilococi producători de penicilinază
	• Ampicilină • Amoxicilină		Bacterii Gram-pozitive și Gram-negative
	• Carbenicilină		*Pseudomonas aeruginosa*
Beta-lactamice: Cefalosporine	• Cefaloridină	Acestea inhibă sinteza peretelui celular	Bacterii Gram-pozitive și Gram-negative
	• Cefalexină		De asemenea, există o activitate sporită împotriva stafilococilor producători de penicilinază.
	• Cefuroximă		De asemenea, cu mai puțină activitate împotriva bacteriilor gram-pozitive și mai multă împotriva bacteriilor gram-negative
	• Moxalactamă • Ceftiofur		Bacterii Gram-pozitive enterobacterii
	• Cefoperazonă		*Pseudomonas aeruginosa*
	• Cefepimă		Stafilococi și enterobacterii
Beta-lactameze: Inhibitori ai beta-lactamazelor	• Acid clavulanic • Sulbactam • Tazobactam	Se leagă de β-lactamază, inactivând-o.	Germeni producători de beta-lactamază
Beta-lactamice: Carbapeneme	• Imipenem • Cilastatină	Acestea inhibă sinteza peretelui celular	Bacterii Gram-pozitive și Gram-negative, aerobe și anaerobe
Beta-lactamele: Monobactamele	• Aztreonam		Bacterii aerobe gram-negative

Aminoglicozide	• Streptomicină • Kanamicină • Neomicină • Gentamicină	Inhibă sinteza proteinelor (porțiunea ribozomală 30S)	bacterii Gram-negative
Aminocicloli	• Spectinomicină		Bacterii Gram-negative și micoplasme
Zaharuri complexe sau lincosamide	• Lincomicină Clindamicină Pirlimicină	Inhibă sinteza proteinelor (porțiunea ribozomală 50S)	Bacterii Gram-pozitive, anaerobe și micoplasme
Rifamicine	• Rifampicină	Acestea inhibă ARN polimeraza	Bacterii Gram-pozitive, bacterii Gram-negative și micobacterii
Peptide	• Polimixină B • Colistină	Acestea deranjează membrana	Bacterii Gram-negative *(Pseudomonas aeruginosa)*
Glicopeptide	• Vancomicină Teicoplanină Avoparcină	Acestea inhibă sinteza peretelui celular	bacterii Gram-pozitive
Streptogramine	• Virginamicină	Acestea inhibă peptidil transferaza	Bacterii gram-pozitive aerobe și anaerobe
Macrolide	• Eritromicină • Oleandomicină • Tilozină • Spiramicină • Tilmicozină	Inhibă sinteza proteinelor (porțiunea ribozomală 50S)	bacterii Gram-pozitive
Fenicole	• Cloramfenicol • Tianfenicol • Florfenicol	Inhibă sinteza proteinelor (porțiunea ribozomală 50S)	Bacterii Gram-pozitive și Gram-negative, rickettsii și chlamydii
Tetracicline	• Oxitetraciclină • Doxiciclină • Minociclină	Inhibă sinteza proteinelor (porțiunea ribozomală 30S)	Bacterii Gram-pozitive și Gram-negative, rickettsii, chlamydii și unele protozoare
Sulfonamide	• Sulfanilamidă • Sulfadiazină • Sulfatiazol • Ftalilsulfatiazol	Acestea interferează cu sinteza acidului folic	Bacterii Gram-pozitive, bacterii Gram-negative și coccidii
Diaminopirimidine	• Trimetoprim • Baciloprim	Acestea interferează cu sinteza acidului tetrahidrofolic	Bacterii aerobe Gram-pozitive și Gram-negative
Fluorochinolone	• Enrofloxacină • Danofloxacină • Marbofloxacină • Sarafloxacină • Salinomicină	Acestea inhibă ADN-giraza	Bacterii Gram-pozitive și Gram-negative
Nitrofurani	• Nitrofurazonă • Furazolidonă	Ei rup ADN-ul	Bacterii Gram-pozitive și Gram-negative
Nitroimidazoli	• Metronidazol • Dimetridazol	Ei rup ADN-ul	Bacterii anaerobe

Ghiduri privind utilizarea rațională a antibioticelor

Introducere

Antibioticele sunt esențiale pentru protejarea sănătății umane și animale, precum și pentru bunăstarea animalelor. Cu toate acestea, în ultimele decenii, aceste medicamente au fost utilizate în mod excesiv și abuziv, ducând la apariția și răspândirea microorganismelor - rezistente la medicamentele antibacteriene . Acest fenomen reprezintă o adevărată problemă de sănătate publică care afectează atât oamenii, cât și medicii veterinari și reprezintă o amenințare serioasă la adresa controlului anumitor boli pentru care în prezent nu există o alternativă terapeutică.

Amploarea problemei

Aceasta este o problemă globală care afectează toate țările într-o măsură mai mare sau mai mică, însă datele din Spania sunt deosebit de alarmante . Potrivit Agenției Europene pentru Medicamente (EMA), vânzările de - antibiotice veterinare în Spania au crescut cu aproape o treime între 2013 și 2014, iar în 2014 Spania a fost lider în Uniunea Europeană la vânzarea acestor antibiotice.

Întrucât peste 60% din bolile infecțioase ale animalelor sunt transmisibile la oameni (zoonoze), medicii veterinari au un rol foarte important de jucat în atenuarea acestei probleme.

Utilizarea adecvată și rațională a medicamentelor antimicrobiene la animale va contribui la reducerea rezistenței bacteriene și la extinderea eficacității acestor medicamente esențiale atât pentru sănătatea umană, cât și pentru cea animală. În plus, bunele practici de igienă și o strategie adecvată de vaccinare a animalelor vor contribui la minimizarea utilizării tratamentelor antibacteriene.

Este responsabilitatea medicilor veterinari să prevină, să identifice și să trateze bolile la animale, precum și să promoveze sănătatea umană și animală și bunăstarea animalelor.

Acțiunile autorităților sanitare

Pentru a combate această problemă majoră, Comisia Europeană implementează de ani de zile acțiuni pentru a preveni și controla rezistența antimicrobiană atât la oameni, cât și la animale. Mai exact, în Spania, Agenția Spaniolă pentru Medicamente și Produse de Sănătate (AEMPS) pune în aplicare Planul Național Strategic și de Acțiune pentru reducerea riscului de selecție și răspândire a rezistenței antimicrobiene (2014-2018), care propune șase linii comune de acțiune pentru sănătatea umană și veterinară:

1. Monitorizarea consumului de antibiotice și a rezistenței microbiene.
2. Controlul rezistenței bacteriene.
3. Identificarea și promovarea măsurilor alternative și/sau complementare de prevenire și tratament.
4. Definiți prioritățile de cercetare.
5. Instruire și informare pentru profesioniștii din domeniul sănătății.
6. Comunicare și conștientizare a populației în ansamblu.

Fiecare dintre aceste linii strategice este subdivizată în măsuri, iar măsurile în acțiuni concrete.

Acțiunile profesioniștilor veterinari

Utilizarea prudentă și adecvată a antimicrobienelor în medicina veterinară este o necesitate pentru a preveni apariția rezistenței la acest tip de medicație.

Din perspectiva practicii clinice, medicii veterinari ar trebui să țină cont de următoarele ghiduri aprobate de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) și de Organizația Mondială pentru Sănătatea Animalelor (OIE), cu scopul de a promova utilizarea corectă a antibioticelor (vezi pagina următoare).

Rețetă excepțională din cauza lacunei terapeutice sau a prescrierii în cascadă

În general, și nu numai în cazul antibacterienelor , medicii veterinari sunt obligați să prescrie medicamente veterinare indicate în mod specific pentru boala și specia pe care o tratează. Numai în cazuri excepționale, în care nu există un medicament adecvat autorizat în Spania, pentru a evita suferințe inacceptabile și sub responsabilitatea personală directă a medicului veterinar, acesta poate recurge la **prescripția excepțională - pentru lacune terapeutice sau la prescripția în cascadă** descrisă la articolele 81 și 82 din Decretul Regal 109/1995 privind medicamentele veterinare, modificat prin Decretul Regal 1132/2010, care transpune reglementările europene (Directiva Comunitară 2001/82/CE, modificată prin Directiva 2004/28/CE).

Ghiduri privind utilizarea rațională a antibioticelor aprobate de OMS și OIE

Bune practici de prescriere

- Prescrieți antibiotice numai sub supravegherea unui medic veterinar și numai dacă sunt necesare.
- Alegerea empirică a antibioticului doar la prima încercare; dacă se schimbă antibioticul, alegeți-l întotdeauna după cultură și antibiogramă.
- Alegeți antibiotice cu spectru îngust pentru a proteja microbiota normală a pacientului.
- Este mai bine să alegeți antibiotice bactericide decât bacteriostatice, deoarece acestea elimină infecția mai rapid și previn rezistența.
- Durata tratamentului cu antibiotice trebuie să fie minimă, astfel încât să garanteze eficacitatea acestuia pentru a evita rezistența.
- Utilizarea celei mai mari doze tolerate de antibiotic previne rezistența.
- Combinați antibioticele doar la pacienții critici, profitând de sinergii și evitând antagonismele.

Creșterea gradului de conștientizare în rândul proprietarilor de animale de companie

- Folosiți antibiotice doar la prescripția medicului veterinar.
- Respectați doza prescrisă și durata tratamentului, chiar dacă animalul pare să și-a revenit.
- Vaccinează-te și aplică practicile de igienă necesare pentru a preveni infecțiile.

Bunele practici de igienă și vaccinare

- Stabiliți bune practici de igienă și îngrijire a animalelor, oferind hrană și apă în condiții igienice (hrănitoare și adăpătoare curate etc.), hrană în stare bună și depozitată corespunzător, zone de dormit uscate, calde, curate și adăpostite etc. Dacă animalul se îmbolnăvește, izolați-l și dezinfectați-l pentru a preveni contagiunea.
- Stabiliți protocoale de vaccinare care vizează prevenirea infecțiilor bacteriene și virale, cum ar fi infecțiile respiratorii cauzate de adenovirus și parainfluenza la câini sau herpesvirus și calicivirus la pisici, deoarece aceste infecții virale se complică adesea cu infecții bacteriene *(Bordetella bronchiseptica, Mycoplasma* spp .) care ar necesita terapie antibiotică pentru vindecarea lor.

Instruire și actualizare a recomandărilor pentru utilizarea antibioticelor

- Instruirea adecvată a profesioniștilor din domeniul sănătății care sunt implicați direct sau indirect în prescrierea antibioticelor este esențială.
- Promovarea formării continue a profesioniștilor din domeniul sănătății în domeniul antibioticelor și al rezistenței acestora, pentru a dispune de cunoștințe omogene și actualizate.
- Pentru a oferi medicilor veterinari instrumente, cum ar fi acest ghid, menite să prescrie corect medicamente antibacteriene.

În rezumat și subliniat (fig. 1):

- Ca primă alternativă la tratamentul ales, ar trebui prescris un produs medicinal veterinar cu eficacitate similară, autorizat în Spania pentru tratarea aceleiași boli la o altă specie sau a unei alte boli la aceeași specie țintă. Dacă nu există niciun produs care să îndeplinească aceste condiții, medicul veterinar poate lua în considerare a doua alternativă.
- A doua alternativă are două opțiuni care pot fi utilizate interschimbabil de către medicul veterinar:
  - Pe de o parte, puteți prescrie un produs medicinal veterinar autorizat într-o altă țară a Uniunii Europene, cu un efect terapeutic similar și indicat pentru boala care urmează a fi tratată la specia țintă. Această opțiune are avantajul de a garanta siguranța și eficacitatea dovedite la animale, dar trebuie întotdeauna efectuată cu autorizarea autorității sanitare competente din Comunitatea Autonomă respectivă.
  - Pe de altă parte, medicul veterinar poate prescrie un medicament pentru uz uman autorizat în Spania. Este important de reținut că, în acest caz, profilul de siguranță și eficacitate nu a fost demonstrat la animale.
- Ca a treia și ultima alternativă, dacă medicamentele menționate în alternativele anterioare nu sunt disponibile, medicul veterinar poate recurge la formule magistrale, preparate oficinale și autovaccinuri, de uz veterinar, care trebuie preparate într-o farmacie de către un profesionist - farmaceutic .

Figura 1. Schema de prescripție în cascadă.

3

Antibiotice beta-lactamice

Penicine, cefalosporine, carbapeneme, monobactame. Inhibitori ai beta-lactamazelor.

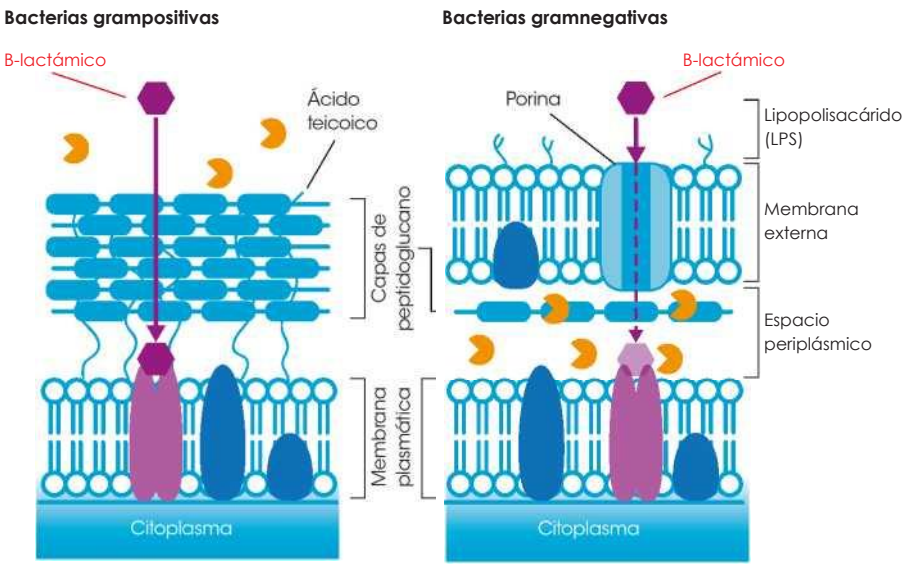
Acestea reprezintă unul dintre cele mai importante grupuri din cadrul terapiei antibacteriene și rămân tratamentul de elecție pentru numeroase boli infecțioase. Medicamentele din acest grup includ **peniciline, cefalosporine, carbapeneme și monobactame.** Toate conțin inelul beta-lactamic în structura lor chimică, iar ruptura acestui inel de către beta-lactamazele bacteriene le face să-și piardă activitatea. Prin urmare, sunt adesea combinate cu **inhibitori de beta-lactamază.**

Mecanismul de acțiune

Acestea acționează prin inhibarea sintezei peretelui celular, interferând cu etapa finală a formării peptidoglicanului (responsabil pentru rigiditatea peretelui celular bacterian) prin legarea lor de - proteinele care leagă penicilina (PBP). Structura peretelui celular influențează accesibilitatea acestor PBP, astfel încât beta-lactamele sunt eficiente împotriva bacteriilor Gram-pozitive, dar mai puțin împotriva bacteriilor Gram-negative (Fig. 1).

Datorită mecanismului lor de acțiune (activitatea beta-lactamelor necesită ca bacteriile să crească, sintetizând peptidoglican), acestea nu trebuie administrate niciodată împreună cu antibiotice bacteriostatice.

Figura 1. Mecanismul de acțiune al β-lactamelor.



B-lactamasas. En las bacterias grampositivas estas enzimas están en el espacio extracelular, por lo que no el impedimento es menor, a la hora de que los B-lactámicos alcance su objetivo. En las gramnegativas están en el espacio periplásmico y es más probable que interactúen con los antibióticos.

Proteína porina. Presente en las bacterias gramnegativas. Las moléculas de B-lactámicos las utilizan para poder atravesar la membrana externa.

Proteína de unión a las penicilinas (PBP). La unión de los B-lactámicos a las PBP inhibe la síntesis de la pared celular.

B-lactámico. El color indica la concentración que se alcanza en cada tipo de bacteria.

Flujo de los B-lactámicos. El tipo de flecha indica la cantidad de antibiótico que llega hasta la membrana.

Peniciline

Originile sale datează din 1928, anul în care Alexander Fleming a observat inhibarea creșterii *Staphylococcus aureus* de către ciuperca *Penicillium,* din care a fost obținută penicilina. Principalele peniciline și unele dintre caracteristicile lor distinctive sunt prezentate mai jos.

Nume	Caracteristici
Penicilina G sau benzilpenicilină	Este hidrolizat în stomac, deci se administrează parenteral. Când se administrează intramuscular, se combină de obicei cu procaină și benzatină.
Penicilina V sau fenoximetilpenicilină	Rezistent la hidroliza acidă din stomac. Administrat pe cale orală.
Meticilină	Rezistență ridicată la hidroliză prin beta-lactamaze. Administrare parenterală.
Nafcilină	Rezistență ridicată la hidroliză prin beta-lactamaze. Pentru administrare orală și parenterală.
Cloxacilină	Rezistență ridicată la hidroliză prin beta-lactamaze. Pentru administrare orală și parenterală.
Ampicilină	Aparține grupei aminopenicilinelor. Se administrează oral și parenteral. Este foarte sensibil la acțiunea beta-lactamazelor. Are un spectru larg de activitate.
Amoxicilină	Aparține grupei aminopenicilinelor. Poate fi administrat oral (se absoarbe mai bine decât ampicilina) și parenteral. Este foarte sensibil la acțiunea beta-lactamazelor. Are un spectru
Carbenicilină	Activ împotriva *Pseudomonas aeruginosa și* a unor specii de Proteus . Inactiv împotriva majorității *S. aureus.* Administrare parenterală.
Azlocilină	Activitate mai mare decât carbenicilină împotriva *P. aeruginosa.* Administrare parenterală.

Farmacocinetică

1. Administrare și absorbție

- Unele peniciline sunt degradate de pH-ul acid al stomacului, motiv pentru care nu se administrează pe cale orală. În cazul celor care sunt absorbite pe cale orală, prezența alimentelor împiedică absorbția lor.
- Când sunt administrate intramuscular sau subcutanat, acestea sunt adesea combinate cu procaină sau benzatină pentru a le prelungi efectul.

2. Distribuție

- Se difuzează bine în tot corpul.
- Acestea traversează bariera placentară, dar datorită toxicității lor reduse sunt medicamentul de elecție în tratamentul femeilor gestante.
- Acestea nu ajung la SNC, cu excepția cazului de meningită , deoarece inflamația favorizează trecerea prin bariera hematoencefalică.
- Acestea se leagă de proteinele plasmatice în procente foarte diferite (15-95%), în funcție de fiecare medicament.

3. Metabolism și excreție

- Acestea nu sunt metabolizate și sunt eliminate în principal prin urină.
- De asemenea, acestea sunt excretate prin lapte, bilă și salivă.

Reacții adverse

Reacții generale:

Cele **mai importante sunt reacțiile de hipersensibilitate** sau reacțiile alergice, de severitate variabilă și care pot apărea imediat (urticarie, prurit, *șoc* anafilactic) sau tardiv (leziuni orale, erupții cutanate, febră).

Sunt antibiotice foarte bine tolerate, cu o marjă terapeutică largă.

- Superinfecțiile pot apărea și din cauza altor bacterii sau ciuperci, mai ales dacă tratamentul este prelungit.
- Alte mai puțin frecvente:
  - Alterări hematologice: anemie hemolitică, neutropenie, trombocitopenie.
  - Alterări neurologice: confuzie, encefalopatie,

convulsii.

- Nefrită interstițială, în special cu meticilină.

În funcție de calea de administrare:

- **Pe cale orală:** tulburări gastrointestinale, în special diaree, din cauza suprainfecției cu bacterii rezistente.
- **Pe cale intravenoasă:** flebită la locul administrării.

Interacțiuni și contraindicații

- Dozele mari de peniciline pot reduce secreția tubulară de metotrexat, ceea ce ar crește concentrația acestuia în sânge.
- Combinația de peniciline cu alopurinol (un diuretic utilizat în mod normal la om) poate provoca erupții cutanate.
- Probenecidul (un agent uricozuric) poate reduce - secreția tubulară a penicilinelor.
- Aminoglicozidele administrate simultan exercită un efect sinergic.
- **Antibioticele bacteriostatice nu trebuie administrate împreună cu penicilinele** , deoarece acestea le-ar reduce efectul (vezi mecanismul de acțiune).

Contraindicat la animalele cu hipersensibilitate la peniciline sau alte beta-lactamice. Pot fi administrate animalelor cu probleme renale, dar doza trebuie redusă.

Spectrul de acțiune

- Penicilina G (benzilpenicilină) și penicilina V (fenoximetilpenicilină) au un spectru similar. Acestea sunt active în principal împotriva bacteriilor aerobe Gram-pozitive, precum și împotriva unor bacterii anaerobe și a unor bacterii Gram-negative, cum ar fi *Pasteurella multocida.* Tulpinile producătoare de beta-lactamază sunt rezistente la ambele antibiotice. De asemenea, sunt eficiente împotriva fungilor din genul *Actinomyces.*

- Meticilina, nafcilina și cloxacilina sunt bactericide - împotriva *S. aureus* și *S. epidermidis* rezistente la penicilinele G și V, deși nu sunt la fel de active ca acestea împotriva altor bacterii gram-pozitive.
- Aminopenicilinele (ampicilina și amoxicilina) au spectru larg și sunt eficiente împotriva bacteriilor aerobe Gram-pozitive și a unor bacterii Gram-negative, cum ar fi *E. coli, Proteus mirabilis și Salmonella* spp. De asemenea, sunt active împotriva unor bacterii anaerobe . Pentru a-și menține activitatea, amoxicilina, în special, este adesea combinată cu inhibitori de beta-lactamază.
- Carbenicilina și azlocilina au, de asemenea, spectru larg și acționează împotriva *P aeruginosa și Proteus spp* .

Rezistența bacteriană

Există trei forme de rezistență bacteriană la peniciline:

- Cea mai importantă este producerea de enzime beta-lactamază, care rup inelul beta-lactamic și provoacă pierderea activității acestuia.
- Scăderea permeabilității membranei externe din cauza modificării porinelor.
- Alterarea PBP-urilor (legarea lor este afectată). Aceasta se întâmplă din cauza:
  - Modificări ale proprietăților lor cinetice.
  - Concentrații celulare scăzute.
  - Modificări ale dimensiunii lor moleculare.
  - Dispariția unor PBP.

Aplicații terapeutice

- Penicilina G și penicilina V: amigdalită, traheobronșită și pneumonie asociate cu

Staphylococcus spp ., *Streptococcus* spp. și *Nocardia* spp., precum și infecții cauzate de *Clostridium* spp.

- Meticilină și nafcilină: infecții cutanate stafilococice.
- Cloxazolina se utilizează numai pentru infecțiile intramamare la animalele de producție.
- Ampicilină și amoxicilină: infecții ale tractului urinar, pielii, țesuturilor moi, tractului digestiv și respiratorii cauzate de bacterii sensibile la aminopeniciline. Datorită activității lor împotriva bacteriilor anaerobe, acestea sunt utilizate în infecțiile parodontale.
- Carbenicilină și azlocilină: infecții ale tractului urinar cauzate de *P aeruginosa și Proteus* spp.

Amoxicilina este tratamentul de elecție pentru leptospiroză, iar ampicilina pentru - listerioză.

Forme farmaceutice și protocol terapeutic

Utilizare	Forme farmaceutice	Calea de administrare	Doza recomandată și frecvența de administrare	Durata tratamentului
Medic veterinar	**Benzilpenicilină** Suspensie injectabilă cu procaină sau benzatină	IM sau SC	22.000-40.000 UI/kg greutate corporală la fiecare 12-24 ore.	3-5 zile.
	Ampicilină Suspensie injectabilă	IM sau SC	10-20 mg/kg greutate corporală la fiecare 6-8 ore.	3-5 zile.
	Amoxicilină Suspensie injectabilă	IM sau SC	10-15 mg/kg greutate corporală, la fiecare 24 de ore.	5-7 zile.
	Amoxicilină Tablete Pulbere pentru suspensie	VO	10-22 mg/kg greutate corporală, la fiecare 12 ore.	5-7 zile.
Om [1]	**Benzilpenicilină** Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	IV [2]	20.000-40.000 UI/kg greutate vie la fiecare 4-8 ore.	
	Fenoximetilpenicilină Suspensie Pulbere pentru soluție Capsule	VO	10 mg/kg greutate corporală la fiecare 6-8 ore.	3-5 zile.
	Ampicilină Tablete Suspensie	VO	10-20 mg/kg greutate corporală la fiecare 8 ore.	3-5 zile.
	Ampicilină Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	IV [2]	10-30 mg/kg greutate corporală la fiecare 6-8 ore.	
	Amoxicilină Pulbere pentru soluție injectabilă	IV [2]	10-12 mg/kg greutate corporală la fiecare 12 ore.	
	Amoxicilină Capsule	VO	10 mg/kg greutate corporală, la fiecare 12 ore.	5-7 zile.

[1] Sunt incluse doar medicamentele de uz uman care nu sunt enumerate la categoria medicamente veterinare. Consultați Capitolul 2 pentru instrucțiuni de utilizare.
[2] Calea intravenoasă este rezervată infecțiilor severe; durata tratamentului va depinde de tipul de infecție și de sensibilitatea agentului patogen.

Cefalosporine

Cefalosporinele sunt bactericide, relativ netoxice și provoacă mai puține reacții anafilactice decât penicilinele. Acestea prezintă o rezistență mai mare la beta-lactamaze, o afinitate mai mare pentru receptorii peretelui celular și o capacitate mai mare de a penetra pereții celulari bacterieni.

Acestea sunt clasificate în ordinea cronologică a apariției (din 1975 până în prezent) în patru generații.

Farmacocinetică

1. **Administrare și absorbție**

- Nu toate sunt bine absorbite pe cale orală. Prezența sau absența alimentelor în stomac nu afectează absorbția. În general, acestea sunt absorbite rapid, atât intramuscular, cât și subcutanat.

2. **Distribuție**

- Aceste antibiotice au un volum mare de distribuție. Sunt distribuite pe scară largă în fluidele și țesuturile extracelulare. Au dificultăți în a traversa membranele celulare și bariera hematoencefalică.

3. **Metabolism:** practic nu are loc metabolism hepatic.

4. **Excreţie**

- Excreție renală și biliară. Se elimină nemodificate în urină, ceea ce le face utile în combaterea infecțiilor tractului urinar.
- În general, acestea au un timp de înjumătățire prin eliminare scurt, cu excepția cefovecinei și ceftiofurului, care au un timp de înjumătățire prelungit.

Reacții adverse

Reacții generale:

- Acestea pot provoca reacții alergice și **hipersensibilitate** , dar mult mai rar decât în cazul penicilinelor.
- **Toxicitate renală , în special cu** medicamente de primă generație . Cefalotina poate provoca, deși foarte rar, **nefrotoxicitate reversibilă** cu o creștere a creatininei în urină.
- **Superinfecții** cauzate de bacterii rezistente.
- **În cazul dozelor mari sau al tratamentelor prelungite ,** pot apărea neurotoxicitate, neutropenie, agranulocitoză, trombocitopenie, - nefrită interstițială și necroză tubulară .

La fel ca penicilinele, cefalosporinele sunt foarte sigure, deși au mai multe efecte adverse.

În funcție de calea de administrare:

- **Cale orală:** anorexie, vărsături și diaree ușoară, - tranzitorie și reversibilă .
- **Cale intravenoasă:** inflamație la locul injectării, tromboflebită, edem tranzitoriu.

Interacțiuni și contraindicații

- Alte antibiotice bacteriostatice (de exemplu, macrolide, tetracicline, lincosamide etc.) pot produce antagonism în efectele lor.
- Aminoglicozidele produc un efect sinergic prin potențarea toxicității renale pe care o pot produce aceste antibiotice.
- Medicamentele cu legături crescute de proteinele plasmatice (AINS, ketoconazol, furosemid etc.) pot crește efectele adverse ale cefalosporinelor.
- Probenecidul reduce clearance-ul renal al cefalosporinelor.
- Produsele care conțin calciu pot forma precipitate, chiar și atunci când se utilizează diferite căi de administrare.
- Cefalosporinele sporesc efectul medicamentelor anticoagulante deoarece cefalosporinele pot acționa ca antagoniști ai vitaminei K, reducând astfel producția de factori de coagulare.

Sunt contraindicate la animalele cu hipersensibilitate la cefalosporine , antecedente de alergie la peniciline și beta-lactamice. Trebuie utilizate cu precauție la animalele cu insuficiență renală.

Spectrul de acțiune

Generație	Eficacitate	Exemple
1. °	Bactericid împotriva bacteriilor gram-pozitive și eficient împotriva unor bacterii gram-negative	• Cefadroxil • Cefalexină • Cefalotină • Cefazolină
2. °	Bactericid împotriva bacteriilor gram-pozitive și gram-negative	• Cefaclor • Cefoxitină • Cefuroximă
3.a	Bactericid împotriva bacteriilor gram-pozitive și foarte puternic împotriva bacteriilor gram-negative	• Cefiximă • Cefotaximă • Cefovecină • Ceftazidimă • Ceftiofur • Ceftriaxonă
4.a	Acțiune bactericidă puternică împotriva bacteriilor gram-pozitive și gram-negative	• Cefepimă • Cefpirom • Cefquinomă

Rezistența bacteriană

Mecanismele de rezistență împotriva cefalosporinelor sunt similare cu cele împotriva penicilinelor. Cefalosporinele din generația ulterioară sunt mult mai puțin sensibile la beta-lactamaze decât cefalosporinele din prima generație.

Aplicații terapeutice

Cefalexina este unul dintre cele mai frecvent utilizate antibiotice la câini și pisici pentru infecțiile cauzate de streptococi și stafilococi. Mai rar , este **utilizată** pentru infecțiile cauzate de bacterii anaerobe.

Atât cefalexina, cât și cefadroxilul sunt cele mai frecvent utilizate antibiotice pentru infecțiile cutanate la câini, de exemplu, piodermia canină superficială și profundă, în special cea din urmă . De asemenea, sunt utilizate pentru furunculoză, abcese și răni infectate.

Utilizarea prelungită a cefalexinei sau cefradoxilului în tratamentul piodermiei canine - 30 de zile pentru cazurile superficiale și 60-90 de zile pentru piodermia profundă - dă rezultate terapeutice foarte bune. Cu toate acestea, se recomandă rotația antibioticelor în cazurile recurente pentru a preveni rezistența și a păstra acest antibiotic ca instrument fundamental în practica clinică zilnică.

Cefalosporinele de primă generație sunt utilizate în infecțiile tractului urinar, deși sunt înlocuite de fluorochinolone.

Cefalosporinele de a doua și a treia generație sunt utilizate în infecțiile cauzate de bacterii rezistente la cefalosporinele de prima generație și în infecțiile respiratorii.

Cefalosporinele sunt foarte eficiente în infecțiile tractului respirator superior, precum și ale bronhiilor și plămânilor.

Forme farmaceutice și protocol terapeutic

Utilizare	Forme farmaceutice	Calea de administrare	Doza recomandată și frecvența de administrare	Durata tratamentului
Medic veterinar	**Cefadroxil** Tablete	VO	20 mg/kg la fiecare 12 ore, în timpul sau după masă.	Va depinde de infecție, dar durata obișnuită a tratamentului este de 10 zile. Va dura cel puțin încă 2 zile după dispariția simptomelor.
	Cefalexină Tablete	VO	15 mg/kg la fiecare 12 ore	5 zile în infecțiile cutanate la pisici. 14 zile în infecțiile tractului urinar la câini și pisici. Cel puțin 15 zile în dermatita infecțioasă superficială la câini. Cel puțin 28 de zile în dermatita infecțioasă profundă la câini. În cazuri grave, doza poate fi dublată în siguranță.

Utilizare	Forme farmaceutice	Calea de administrare	Doza recomandată și frecvența de administrare	Durata tratamentului
Medic veterinar	**Cefovecină** Soluție injectabilă	SC	Doză unică: 8 mg/kg	Tratamentul poate fi repetat după 14 zile, dacă este necesar.
Om [1]	**Cefuroximă** Tablete Granule pentru suspensie orală	VO	10-15 mg/kg la fiecare 8-12 ore	10 zile
	Cefaclor Capsule Granule pentru suspensie orală	VO	În infecțiile cutanate: 7 mg/kg la fiecare 8 ore	Cel puțin 21 de zile
			Pentru infecții respiratorii: 10-13 mg/kg la fiecare 8 ore	14 zile
	Cefazolină Soluție injectabilă	IV IM	20 mg/kg la fiecare 8-12 ore	Va depinde de infecție, dar de obicei tratamentul va dura cel puțin 7 zile.
	Cefepimă Soluție injectabilă	IV.	40 mg/kg la fiecare 6 ore	
	Cefiximă Capsule Suspensie orală	VO	8 mg/kg la fiecare 24 de ore sau 4 mg/kg la fiecare 12 ore	
	Cefotaximă Soluție injectabilă	IV IM	20-40 mg/kg fiecare 8-12 ore	
	Cefoxitină Soluție injectabilă	IV.	10-20 mg/kg la fiecare 8 ore	
	Ceftazidimă Soluție injectabilă	IV M	25-50 mg/kg la fiecare 12 ore	
	Ceftriaxonă Soluție injectabilă	IV M	15-25 mg/kg la fiecare 12 ore	

[1] Sunt prezentate doar medicamentele de uz uman care nu sunt enumerate în secțiunea de medicamente veterinare. Consultați Capitolul 2 pentru instrucțiuni de utilizare.

Carbapenemele

Carbapenemele reprezintă grupul cu cel mai larg spectru de acțiune al antibioticelor gama-lactamice. Această clasă de antibiotice ar trebui rezervată doar infecțiilor foarte grave care nu au răspuns la alte tratamente cu antibiotice. Utilizarea lor controlată menține eficacitatea și previne rezistența.

Principalele medicamente din acest grup sunt imipenemul, meropenemul și ertapenemul.

Farmacocinetică

1. Administrare și absorbție

- Nu se absorb oral; se administrează întotdeauna - parenteral (iv, i.m. sau sc). Calea intravenoasă este cea mai frecventă, prin perfuzie continuă, datorită timpului lor de înjumătățire scurt.

2. Distribuție

- Acestea traversează bariera hematoencefalică și bariera placentară.

3. Metabolism și excreție

- Imipenemul este eliminat prin rinichi și metabolizat de dihidropeptidazele renale; prin urmare, este întotdeauna comercializat în combinație cu cilastină, un inhibitor reversibil al acestor enzime care îi prelungește efectul. Chiar și așa, imipenemul are un timp de înjumătățire scurt și, prin urmare, se administrează prin perfuzie parenterală .
- Meropenemul și ertapenemul nu sunt metabolizate de aceste enzime renale, motiv pentru care nu sunt asociate cu cilastina și au un timp de înjumătățire plasmatică mai lung.

Reacții adverse

Reacții generale:

- **Disconfort gastrointestinal:** greață, vărsături și diaree, mai puțin frecvente în cazul meropenemului.
- Reacții **de hipersensibilitate** : mâncărime, febră, reacții anafilactice.
- **Tulburări hepatice:** transaminaze crescute și insuficiență hepatică.

În caz de administrare parenterală: reacții locale la locul injectării.

Riscul reacțiilor adverse crește dacă se administrează rapid intravenos.

Interacțiuni și contraindicații

- Au fost raportate convulsii generalizate la administrarea concomitentă de ganciclovir și imipenem/cilastatină.
- Scăderi ale concentrațiilor de acid valproic, care ar putea scădea sub intervalul terapeutic, au fost raportate atunci când acidul valproic a fost administrat concomitent cu agenți de tip carbapenemic.
- Probenecidul poate reduce secreția tubulară de imipenem.
- **Antibioticele bacteriostatice nu trebuie administrate împreună cu carbapenemele,** deoarece acestea le-ar reduce efectul (vezi mecanismul de acțiune).
- Aminoglicozidele administrate simultan exercită un efect sinergic.

Contraindicații:

La animalele cu hipersensibilitate la carbapeneme sau alte antibiotice beta-lactamice. La animalele cu probleme renale, se poate administra, dar doza trebuie redusă.

Spectrul de acțiune

Sunt active împotriva bacteriilor gram-pozitive și gram-negative, atât aerobe, cât și anaerobe, și a altor microorganisme precum: *Chlamydia* spp., *Chlamydophila* spp., *Mycoplasma* spp. și *Ureaplasma urealyticum.*

Cefalosporinele constituie grupa de beta-lactamice cu cel mai larg spectru de acțiune.

Rezistența bacteriană

Rezistența bacteriană la carbapeneme este extrem de rară. Acest lucru se datorează faptului că acestea nu sunt afectate de majoritatea beta-lactamazelor și au capacitatea de a circula prin porine. Cu toate acestea, toți stafilococii rezistenți la meticilină sunt rezistenți la carbapeneme.

Aplicații terapeutice

După cum s-a menționat mai sus, acesta este un grup de antibiotice care ar trebui rezervat doar infecțiilor foarte grave care nu au fost rezolvate cu alte grupuri de antibiotice.

Britanice pentru Animale Mici (BSAVA) privind utilizarea medicamentelor veterinare specifică faptul că există argumente solide care justifică motivul pentru care antibioticele restricționate la medicina umană, cum ar fi imipenemul și grupul său, nu ar trebui utilizate în nicio circumstanță.

Forme farmaceutice și protocol terapeutic

Utilizare	Forme farmaceutice	Calea de administrare	Doza recomandată și frecvența de administrare	Durata tratamentului
Om [1]	**Imipenem/cilastină** Pulbere pentru soluție injectabilă	IV.	5-10 mg/kg greutate corporală la fiecare 6-8 ore.	Durata depinde de tipul de infecție și de sensibilitatea agentului patogen.

[1] Sunt prezentate doar medicamentele de uz uman care nu sunt enumerate în secțiunea de medicamente veterinare. Consultați Capitolul 2 pentru instrucțiuni de utilizare.

Antibiotice monobactamice (monobactame)

Monobactamele sunt antibiotice cu spectru larg. Principalele sunt aztreonam și carumonam.

Aztreonam este stabil față de majoritatea enzimelor beta-lactamazice.

În prezent, în Spania nu există medicamente comercializate cu carumonam ca ingredient activ, nici pentru uz veterinar, nici pentru uz uman.

Farmacocinetică

Aztreonam nu se absoarbe pe cale orală. Se distribuie pe scară largă după administrare intramusculară . Se elimină în principal prin rinichi.

Reacții adverse

suprainfecția cu drojdii sau bacterii aerobe gram-pozitive.

Interacțiuni

Poate apărea sinergie cu antibioticele aminoglicozidice.

Spectrul de acțiune

Spectrul de acțiune al monobactamelor este similar cu cel al cefalosporinelor de generația a treia.

Aztreonam este activ împotriva bacililor gram-negativi aerobi, inclusiv *P. aeruginosa.* Carumo nam diferă de aztreonam prin faptul că prezintă o activitate mai mare împotriva Klebsiella *pneumoniae, K. oxytoca* și *Enterobacter cloacae.*

Aplicații terapeutice

: Aztreonam nu este utilizat în mod obișnuit în medicina veterinară . Poate fi administrat în cazuri de infecții bacteriene gram-negative (de exemplu, infecții ale tractului urinar, septicemie sau infecții respiratorii).

De obicei, nu cauzează probleme de toxicitate și este adesea utilizat la animalele alergice la peniciline și cefalosporine.

Forme farmaceutice și protocol terapeutic

Utilizare	Forme farmaceutice	Calea de administrare	Doza recomandată și frecvența de administrare	Durata tratamentului
Om [1]	**Aztreonam** Soluție injectabilă	IV, IM	Doză empirică: 30 50 mg/kg la fiecare 8 ore.	Durata depinde de tipul de infecție și de sensibilitatea agentului patogen.

[1] Sunt prezentate doar medicamentele de uz uman care nu sunt enumerate în secțiunea de medicamente veterinare. Consultați Capitolul 2 pentru instrucțiuni de utilizare.

Inhibitori ai beta-lactamazelor

Principala formă de rezistență la antibioticele beta-lactamice se datorează producerii de enzime beta-lactamază de către unele bacterii. Prin urmare, combinarea acestor antibiotice cu un inhibitor de beta-lactamază le lărgește spectrul de activitate împotriva speciilor care produc aceste enzime.

Principalii inhibitori ai beta-lactamazelor sunt: acidul clavulanic (cel mai utilizat), sulbactamul și tazobactamul.

Mecanismul de acțiune

Acești inhibitori ai beta-lactamazelor penetrează peretele celular bacterian, legându-se ireversibil atât de beta-lactamazele extracelulare, cât și de cele intracelulare . În acest fel, ei previn hidroliza inelului beta-lactamic.

Farmacocinetică

Acidul clavulanic se absoarbe bine pe cale orală. Se distribuie pe scară largă, dar nu ajunge în laptele matern sau în lichidul cefalorahidian. Este metabolizat de enzimele hepatice în metaboliți inactivi, care sunt excretați în urină și fecale.

Sulbactamul nu se absoarbe bine pe cale orală;

trebuie administrat parenteral.

Reacții adverse

- Disconfort gastrointestinal ușor.
- Reacții alergice de severitate variabilă.
- Discrazii sanguine.
- În **tratamente prelungite** , pot apărea suprainfecții cu microorganisme rezistente.
- În caz de administrare **parenterală** : reacții locale la locul injectării.

Spectrul de acțiune

Când antibioticele beta-lactamice sunt asociate cu inhibitori de beta-lactamază, bacteriile care devin sensibile la această combinație sunt: bacteriile gram-pozitive *(Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.) și bacteriile gram-negative *(Pasteurella* spp., *E. coli, Fusobacterium* spp., *Proteus mirabilis),* inclusiv tulpinile producătoare de beta-lactamază.

Aplicații terapeutice:

Acestea sunt indicate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene cauzate de tulpini producătoare de beta-lactamază. Cele mai frecvente aplicații ale lor sunt: infecții respiratorii, infecții urogenitale , infecții ale tractului digestiv și infecții ale pielii și țesuturilor moi (de exemplu, abcese, piodermie, gingivită etc.).

Cea mai comună combinație este amoxicilină și acid clavulanic; o altă combinație posibilă este ampicilină și sulbactam.

Forme farmaceutice și protocol terapeutic

Utilizare	Forme farmaceutice	Calea de administrare	Doza recomandată și frecvența de administrare	Durata tratamentului
Medic veterinar	**Amoxicilină + acid clavulanic** Tablete, picături orale	VO	10 mg/kg amoxicilină + 2,5 mg/kg acid clavulanic la fiecare 12 ore.	5-7 zile.
	Amoxicilină + acid clavulanic Suspensie injectabilă	SC	Câini: 7 mg/kg amoxicilină + 1,75 mg/kg acid clavulanic la fiecare 24 de ore.	5-7 zile.
Om [1]	**Sulbactam** Soluție injectabilă	IV.	7-15 mg/kg la fiecare 6-8 ore.	Durata tratamentului va depinde de tipul de infecție și de sensibilitatea agentului patogen.
	Piperacilină + tazobactam Soluție injectabilă	IV.	Raport piperacilină:tazobactam, 8:1. 4 mg/kg tazobactam la fiecare 6 ore.	

[1] Sunt prezentate doar medicamentele de uz uman care nu sunt enumerate în secțiunea de medicamente veterinare. Consultați Capitolul 2 pentru instrucțiuni de utilizare.

Macrólidos

Macrolide

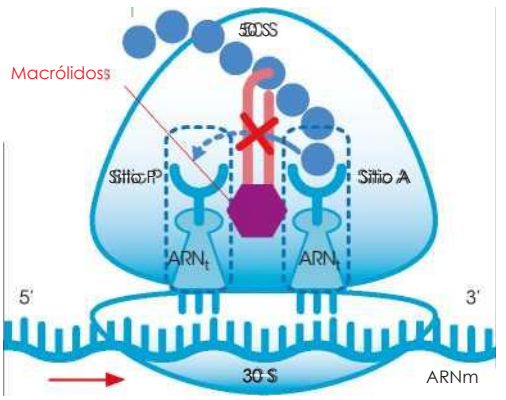
Macrolidele sunt considerate bacteriostatice la concentrații terapeutice, dar pot fi bactericide lente, în special împotriva bacteriilor streptococice; acțiunea lor bactericidă este descrisă ca fiind dependentă atât de doză, cât și de momentul aplicării. Acțiunea antimicrobiană a unor macrolide este potențată de un pH ridicat și suprimată de un pH scăzut, ceea ce le face mai puțin eficiente în abcese, țesut necrotic sau urină acidă. Toate macrolidele sunt caracterizate prin faptul că au un inel lactonic macrociclic în structura lor chimică, de care sunt atașate zaharuri. Acestea pot fi clasificate în funcție de numărul de atomi de carbon prezenți în inelul lactonic:

14 Atomi de carbon 1 carbon I 16 Atomi de carbon 1			15 Atomi de Alții
Claritromicină		Spiramicină	Telitromicină
Oleandomicină		Josamicină	Tilmicozină
Troleandomicină			Miocamicină
Roxitromicină			Rosamicină

Mecanism de acțiune

la concentrații mari și împotriva unui inocul scăzut al unor bacterii foarte sensibile. Macrolidele sunt în general agenți bacteriostatici, dar pot acționa ca bactericide prin inhibarea sintezei proteinelor.

Figura 1. Mecanismul de acțiune al macrolidelor.



Ribosoma bacteriano

Macrolidele se leagă reversibil de subunitatea 50S a ribozomului bacterian. Acest situs de legare se suprapune cu cel al lincosamidelor, oxazolidinonelor și cloramfenicolului.

Macrolidele din grupul eritromicinei inhibă procesul de translocare a peptidil-ARNt în ribozom, așa cum se arată în figură, și provoacă desprinderea prematură a lanțurilor polipeptidice incomplete.

Macrolidele rămase inhibă transpeptidarea (vezi fig. 1 din cap. 9).

Farmacocinetică

Preparatele macrolide comerciale pentru uz veterinar se limitează la forme de bază de eritromicină, spiramicină și tilozină, pentru administrare orală sau parenterală.

1. **Administrare și absorbție**

Când sunt administrate oral, macrolidele sunt absorbite în principal în intestinul subțire. Eritromicina este instabilă în mediul gastric, dar ceilalți membri sunt suficient de stabili la acid pentru a permite - administrarea orală fără o pregătire specială.

După administrarea intramusculară de eritromicină și tilozină, concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse între 1 și 3 ore mai târziu, se mențin timp de câteva ore și scad lent; la 12 ore, acestea sunt de aproximativ mai puțin de 10% la câini.

2. **Distribuție**

Macrolidele sunt distribuite pe scară largă în tot corpul animalului. Datorită solubilității lor lipidice ridicate și pH-ului bazic, acestea se distribuie rapid în tot organismul, atingând concentrații tisulare de 1 până la 5 ori mai mari decât cele găsite în plasmă.

Acestea sunt distribuite în principal în plămâni, ficat, splină și tractul reproducător .

Deși solubilitatea macrolidelor în lipide este un factor important care influențează distribuția acestor antibiotice, fenomenul de captare a ionilor în țesuturile cu un pH mai mic decât cel al plasmei, cum ar fi glanda mamară, este, de asemenea, de o importanță considerabilă.

3. **Eliminare și excreție**

- **Administrare intravenoasă:** aproximativ 60% din doză este metabolizată în ficat; restul este excretat sub formă activă prin urină (20%) și pe cale biliară (7%).
- **Pe cale orală:** excreția renală scade la 10% și crește proporțional excreția biliară și metabolismul hepatic. În plus, cantități mici sunt excretate prin laptele animalelor care alăptează.

În timpul metabolismului și excreției biliare, acestea parcurg așa-numitul ciclu enterohepatic.

Reacții adverse

Timp de mulți ani, macrolidele au fost considerate - antibiotice relativ sigure. Cu toate acestea , profilul lor de toxicitate pare acum să fie mai puțin favorabil decât se credea anterior. Cele mai frecvente reacții adverse generale sunt:

- **Tulburări gastrointestinale:** greață, vărsături, diaree și dureri abdominale, dependente de doză. Aceste tulburări sunt probabil cauzate de stimularea mușchilor netezi gastrointestinali, deoarece eritromicina acționează ca un agonist al motilinei.
- **Hepatotoxicitate:** Acesta este un efect advers foarte grav, dar rar observat. Apare la adulții care au primit tratament timp de una sau două săptămâni.
- **Ototoxicitate:** este logic să credem că în medicina veterinară nu va fi detectată, decât dacă daunele cauzate sunt cu adevărat grave.
- **Toxicitate cardiovasculară:** au fost documentate reacții adverse la doze care depășesc cu mult dozele terapeutice și la subiecți cu insuficiență cardiacă sau funcție renală afectată.

În ceea ce privește calea de administrare, macrolidele exercită de obicei un efect iritant asupra țesuturilor, cu inflamație intensă și durere la punctul de administrare și tromboflebită în cazul administrării intravenoase.

Interacțiuni și contraindicații

Principalul mecanism implicat în interacțiunile medicamentoase este capacitatea macrolidelor de a se lega de enzima citocrom P-450, care inhibă metabolismul altor medicamente și substanțe. Astfel:

- Acestea prezintă un risc potențial de toxicitate din cauza acumulării de medicamente administrate concomitent care nu vor fi metabolizate în mod normal. Acest mecanism explică de ce macrolidele pot crește nivelurile serice ale unor medicamente, cum ar fi digoxina.
- În schimb, administrarea concomitentă a unei macrolide cu inductori ai citocromului P-450 poate duce la o reducere a concentrațiilor plasmatice ale antibioticului și poate duce la eșec terapeutic sau la selectarea de tulpini rezistente.

Deoarece situsurile de legare a ribozomilor bacterieni se suprapun între macrolide, licozamide și cloramfenicol, există **antagonism farmacologic și rezistență încrucișată** între compușii aparținând oricăruia dintre aceste trei grupuri.

Acum se știe că macrolidele sunt inhibitori ai glicoproteinei P, care este o pompă de eflux prezentă în celulele eucariote ce reglează și limitează reabsorbția intestinală a unor medicamente.

Macrolidele sunt contraindicate dacă există antecedente de hipersensibilitate la acestea, precum și la animalele cu insuficiență hepatică.

Spectrul de acțiune

În general, acestea sunt bacteriostatice, dar pot fi bactericide împotriva unor specii precum *Streptococcus* spp., deși pentru ca acest lucru să se întâmple, trebuie depășită concentrația lor minimă inhibitorie de cel puțin patru ori.

Sunt foarte utile împotriva microorganismelor rezistente la peniciline.

Macrolidele sunt active împotriva aerobelor gram-pozitive, cum ar fi *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Erysipelothrix rhusiopathiae, Listeria spp* . și în special *Staphylococcus* spp. și *Streptococcus* . Cu toate acestea, unele tulpini de *Streptococcus* spp. și *Staphylococcus aureus rezistent la meticilină prezintă rezistență* . Acestea au o activitate limitată împotriva *stafilococilor coagulazo-negativi* și *a streptococilor de grup D* și, prin urmare, nu sunt antibioticele de elecție pentru aceste tipuri de infecții.

Printre aerobele gram-negative sensibile se numără următoarele genuri: *Actinobacillus spp., Brucella spp., Campylobacter spp., Haemophilus spp* . și Leptospira *spp* . *Unele microorganisme* anaerobe sunt , de asemenea, sensibile, cum ar fi *Actinomyces spp* ., *Bacteroides* spp. (cu excepția *B. fragilis), Clostridium* spp., unele *specii de Fusobacterium* și coci anaerobi. Cu toate acestea, *Enterococci, Bordetella* spp., *Legionella* spp., *Ehrlichia* spp. și *Pasteurella* spp. prezintă o sensibilitate moderată la macrolide.

Bacteriile rezistente includ enterobacterii, *Pseudomonas* spp., *Nocardia* spp., *Mycoplasma* spp., *Chlamydia psittaci și Mycobacterium spp* . (cu excepția *M. kansaii).*

Tabelul 1 prezintă un rezumat al spectrului de acțiune.

Tabelul 1. Sensibilitate la macrolide.

Sensibil la macrolide	Moderat sensibil	Rezistent
• Speciile *de Bacillus* • *Corynebacterium* spp. • *Erysipelothrix rhusiopathiae* • *Listeria* spp. • *Staphylococcus* spp. [1] • *Streptococcus* spp. [1] • *Actinobacillus* spp. • *Brucella* spp. • *Campylobacter* spp. • *Haemophilus* spp. • *Leptospira* spp. • *Actinomyces* spp. • *Bacteroides* spp. (cu excepția *B. fragilis),* • Speciile *de Clostridium* • Unele spp. *Fusobacterium* • Unele cocoși anaerobi	• *Staphylococcus* coagulasa negativ • *Streptococcus* grupo D • *Bordetella* spp. • *Legionella* spp. • *Ehrlichia* spp. • *Pasteurella* spp. • Enterococi	• Unele tulpini de *Staphylococcus aureus rezistent la meticilină* prezintă rezistență • *Nocardia* spp. • *Mycobacterium* spp. (cu excepția *M. kansaii)* • *Mycoplasma* spp. • *Pseudomonas* spp. • *Chlamydia psittaci* • Enterobacteriaceae (gram-negative și anaerobe facultative)

[1] Bacterii deosebit de sensibile la macrolide, cu excepțiile specificate.

Rezistența bacteriană

Rezistența la macrolide a fost considerată relevantă doar în cazul *Staphylococcus aureus* și *al stafilococilor* coagulazo- negativi . Aceste microorganisme au acționat ca rezervoare de factori determinanți ai rezistenței.

Utilizarea masivă a macrolidelor a fost principala - cauză a răspândirii rezistenței în rândul agenților cauzatori ai infecțiilor tratate în mod curent cu acești agenți, precum și la mai mulți membri ai *familiei Enterobacteriaceae.*

Rezistența germenilor la macrolide apare prin diferite mecanisme:

- Incapacitatea de a traversa membrana externă și de a penetra unii bacili gram-negativi.
- Mutație sau factori determinanți cromozomiali.
- Prin plasmide.
- Inactivarea enzimatică a macrolidelor de către esteraze și fosforilaze bacteriene.
- **Metilarea ARN-ului ribozomal** este în prezent cel mai răspândit mecanism printre microorganismele patogene. Monometilarea conferă rezistență scăzută la macrolide , dar rezistență ridicată la lincosamide și streptogramine, în timp ce dimetilarea conferă rezistență ridicată la toate cele trei tipuri de antibiotice.

Aplicații terapeutice

De obicei, acestea nu sunt tratamentul de primă alegere și sunt utilizate ca alternativă la peniciline sau atunci când există o problemă de alergie la acestea, dacă au apărut probleme de rezistență sau dacă animalul suferă de disfuncții renale.

Cea mai frecventă utilizare a macrolidelor este în infecțiile tractului respirator superior cauzate de bacterii aerobe gram-pozitive.

Câteva indicii sunt:

- Azitromicină: poate fi utilizată pentru tratamentul endocarditei cauzate de *Bartonella* spp.
- Claritromicină:
  - În combinație cu amoxicilină și inhibitori ai pompei de protoni, s-a dovedit a fi eficient în tratamentul ulcerelor gastrice asociate cu *Helicobacter* spp.
  - În combinație cu alte antibiotice, se utilizează în tratamentul piodermitei cauzate de micobacterii.
- Eritromicina: este tratamentul de elecție în enterita cauzată de *Campylobacter* spp.
- Spiramicină: se utilizează în tratamentul infecțiilor orale și faringiene, în combinație cu metronidazol.

Forme farmaceutice și protocol terapeutic

Utilizare	Ingredient activ și formă farmaceutică	Calea de administrare	Doza recomandată și frecvența de administrare	Durata tratamentului
Medic veterinar				
	Tilozină Soluție injectabilă	IM	7-11 mg/kg la fiecare 24 de ore.	3-5 zile.
	Tilozină Granulat	VO	10-20 mg/kg la fiecare 12 ore.	3-5 zile.
	Spiramicină (+ metronidazol) Tablete	VO	75.000 UI de spiramicină + 12,5 mg de metronidazol/kg la fiecare 24 de ore.	5-10 zile.
Om [1]	**Eritromicină** Granulat Tablete Capsule	VO	10-20 mg/kg la fiecare 8-12 ore.	5-10 zile.
	Eritromicină Gel	De actualitate	1 aplicare la fiecare 12 ore.	Până la vindecarea leziunilor cutanate.
	Claritromicină Comprimate Granule Suspensie	VO	5-10 mg/kg la fiecare 12 ore.	5-10 zile.
	Azitromicină Suspensie Tablete Granule pentru suspensie Capsule Pulbere pentru suspensie	VO	5-10 mg/kg la fiecare 24 de ore.	3-7 zile.
	Azitromicină Soluție de picături pentru ochi	Ocular	Aplicați la fiecare 12 ore.	3 zile.

[1] Sunt prezentate doar medicamentele de uz uman care nu sunt enumerate în secțiunea de medicamente veterinare. Consultați Capitolul 2 pentru instrucțiuni de utilizare.

Aminoglicozide

Aminoglicozide

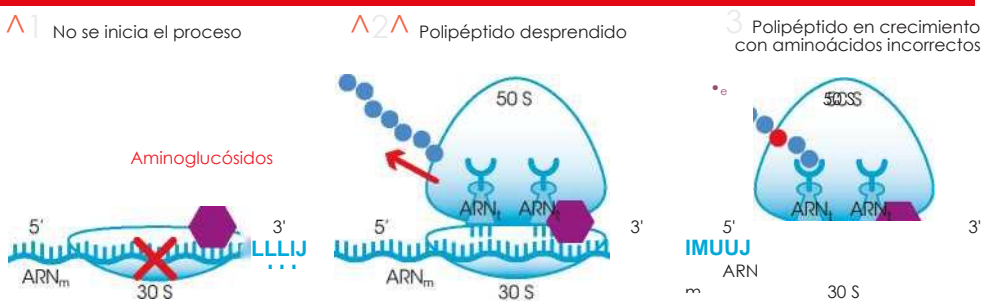
Aminoglicozidele sunt o familie de antibiotice bactericide care acționează prin inhibarea sintezei proteinelor la microorganisme. Activitatea lor este îndreptată în principal împotriva bacililor aerobi Gram-negativi. Cu toate acestea, toxicitatea lor relativă în comparație cu alte clase de antibiotice le-a restricționat utilizarea.

Prima obținută a fost **streptomicina** de la *Streptomyces griseus. Neomicina, kanamicina, tobramicina* **și paromomicina** au fost obținute din diferite tulpini de *Streptomyces* , în timp ce **gentamicina** a fost obținută din genul *Micromonospora.* Dihidrostreptomicina , un derivat al **streptomicinei** , este puțin mai puțin toxică.

Apramicina este o aminoglicozidă utilizată exclusiv în medicina veterinară, dar este comercializată doar ca **premix** pentru hrana animalelor.

Mecanismul de acțiune

Figura 1. Mecanismul de acțiune al aminoglicozidelor.



Aminoglicozidele traversează membrana bacteriilor Gram-negative și sunt transportate în celulă printr-un sistem de transport dependent de oxigen (afectând bacteriile aerobe). Se leagă ireversibil de subunitatea ribozomală 30S, interferând cu translația ARNm și afectând sinteza proteinelor prin trei mecanisme posibile:

1. complexului ARNm și a subunității 30S, întrerupând astfel inițializarea procesului.
2. Acestea provoacă terminarea prematură a lanțului sintetizat.
3. Acestea permit încorporarea unui aminoacid incorect în produsul proteic (marcat cu roșu).

Farmacocinetică

1. Administrare și absorbție

Absorbția aminoglicozidelor după administrarea orală este slabă și neregulată. Cu toate acestea, este rapidă după injectarea intramusculară sau subcutanată , precum și prin cavitățile seroase.

Absorbția prin răni deschise este, de asemenea, posibilă și ar putea crește riscul de toxicitate atunci când se utilizează doze mari.

Administrarea intravenoasă necesită eliberare controlată prin pompe de perfuzie, deoarece creșterea bruscă a concentrației plasmatice a aminoglicozidei crește riscul de blocare neuromusculară.

2. Distribuție

Aminoglicozidele se leagă de proteinele plasmatice într-un grad scăzut (mai puțin de 25%). Datorită structurii lor voluminoase și a ionizării ridicate la pH fiziologic, acestea sunt puțin solubile în lipide și au o capacitate limitată de a pătrunde în celule și de a traversa barierele celulare; prin urmare, nu vor atinge concentrații terapeutice în lichidul cefalorahidian, compartimentele oculare și prostată.

Concentrația plasmatică maximă administrată intravenos se obține la aproximativ 30 de minute după terminarea perfuziei.

3. Metabolism și excreție

Toate aminoglicozidele sunt excretate prin filtrare glomerulară fără modificări metabolice prealabile. Prin urmare, insuficiența renală necesită ajustarea intervalului dintre doze.

Reacții adverse

Aminoglicozidele sunt relativ mai toxice decât alte tipuri de antimicrobiene . Această toxicitate poate fi reversibilă dacă tratamentul este oprit devreme.

În general, toate aminoglicozidele pot provoca toxicitate la nivelul urechii și rinichilor în grade diferite.

Nefrotoxicitate

Nefrotoxicitatea este cel mai frecvent efect advers. **Neomicina** este cea mai nefrotoxică, în timp ce streptomicina și dihidrostreptomicina sunt cele mai puțin toxice. Amikacina este utilizată ca înlocuitor pentru neomicină în situații mai critice datorită nefrotoxicității sale reduse . Factorii de risc includ:

- Tratament prelungit (mai mult de 7-10 zile).
- Doze multiple pe zi.
- Acidoză și dezechilibre electrolitice (hipokaliemie și hiponatremie).
- Epuizarea volumului de lichid extracelular *(șoc,* endotoxemie).
- Utilizarea concomitentă a terapiei nefrotoxice.
- Vârstă (nou-născuți, geriatrie).
- Boală renală preexistentă.

Suplimentele de calciu sau o dietă bogată în calciu și/sau proteine reduc riscul datorat competiției cu cationii aminoglicozidici pentru legarea de celulele epiteliale ale tubulilor renali.

În situațiile cu risc mai mare de toxicitate, se recomandă monitorizarea pacientului. Dacă acest lucru nu este posibil, nefrotoxicitatea este indicată de o creștere a nivelurilor de gama-glutamil transferază

(GGT), precum și de o creștere a raportului GGT:creatinină în urină. Dacă aceste teste nu pot fi efectuate, dezvoltarea proteinuriei este un indicator final.

Ototoxicitate

Aminoglicozidele pot afecta funcția **cohleară** (auz) sau **vestibulară** (echilibru). Tendința variază în funcție de fiecare medicament.

- Streptomicină și gentamicină: afectare vestibulară mai mare.
- Amikacină, kanamicină și neomicină: tendință mai mare pentru funcția auditivă.
- Tobramicina pare să afecteze ambele funcții în mod egal, deși se sugerează că ar putea fi mai puțin - toxică decât restul.

În plus, această afectare cohleară sau vestibulară distinctă este observată și la câini și pisici: câinii sunt mai predispuși la toxicitate auditivă, în timp ce pisicile tind să prezinte toxicitate vestibulară. În ambele cazuri, ototoxicitatea apare după afectarea nefrotoxică.

Cei mai importanți factori de risc sunt: asocierea cu alte medicamente ototoxice (diuretice de ansă) și schemele de dozare care produc niveluri plasmatice excesive și persistente.

Alții

Blocarea neuromusculară este un efect advers relativ rar al acestui tip de medicament. Este cauzată de o blocare presinaptică a eliberării de acetilcolină și de o sensibilitate postsinaptică redusă la aceasta. Cele mai frecvente semne clinice sunt paralizia musculară și apneea, care pot fi inversate prin administrarea de gluconat de calciu .

Alte reacții adverse ale acestor medicamente includ edemul facial, durerea sau umflarea la locul injectării, neuropatia periferică și reacțiile de hipersensibilitate. - Rareori au fost raportate efecte gastrointestinale, hepatice și hematologice.

Interacțiuni și contraindicații

- Acestea interacționează cu beta-lactamele și se obține un efect sinergic (vezi punctul următor).
- Utilizarea concomitentă cu anestezice generale sau agenții blocanți neuromusculari ar putea potența pentru a pune capăt blocajului neuromuscular.
- Diureticele de ansă sau osmotice le sporesc nefrotoxicitate și ototoxicitate.

Contraindicații:

Acestea trebuie utilizate cu precauție la animalele geriatrice și la nou-născuți, din cauza mecanismului lor de excreție prin filtrare glomerulară.

Spectrul de acțiune

Activitatea antibacteriană a acestei familii este concentrată împotriva bacteriilor aerobe Gram-negative. Cu toate acestea, atunci când este utilizată în combinație cu beta-lactamice, se obține un efect sinergic împotriva bacteriilor Gram-pozitive, cum ar fi stafilococii, enterococii și streptococii. În special, tulpinile emergente de *Staphylococcus* rezistent la meticilină (MRSA) prezintă o sensibilitate crescută atunci când meticilina este combinată cu gentamicină sau amikacină. Unele micobacterii, spirochete și micoplasme sunt, de asemenea, sensibile.

Aplicații terapeutice

În general, cele mai frecvent utilizate aminoglicozide în medicina veterinară sunt amikacina, gentamicina și neomicina , de obicei pentru uz topic.

Salmonella spp. și *Brucella* spp. sunt adesea rezistente deoarece sunt agenți patogeni intracelulari.

Rezistența bacteriană

Clinic, inactivarea medicamentelor de către enzime este cel mai frecvent mecanism de rezistență. Aceste enzime, prezente în spațiul periplasmic, modifică structural aminoglicozidele într-un mod care previne legarea lor de subunitatea ribozomală.

Acest tip de rezistență mediată de plasmide este transferabil între bacterii , astfel încât există rezistență încrucișată între aminoglicozide și chiar cu alte antibiotice fără legătură.

O altă formă comună de rezistență naturală la aminoglicozide este legată de incapacitatea medicamentului de a penetra membrana citoplasmatică. Transportul este un proces activ, dependent de oxigen; prin urmare, bacteriile anaerobe stricte sunt rezistente la aminoglicozide.

Utilizarea sistemică a aminoglicozidelor a fost rezervată infecțiilor mai grave ale bacteriilor aerobe gram-negative, deoarece molecule mai noi și mai puțin toxice le-au înlocuit în alte cazuri.

Principalele utilizări ale fiecărei aminoglicozide sunt:

- **Amikacină** : un derivat semisintetic al kanamicinei, are cel mai larg spectru de activitate dintre toate aminoglicozidele utilizate clinic până în prezent. Este preferată pentru infecțiile gram-negative severe, rezistente la alte aminoglicozide. Prezența resturilor purulente îi afectează activitatea, deoarece se leagă ionic de aceste antibiotice.
și le inactivează. O măsură bună pentru a le crește eficacitatea în infecțiile purulente (de exemplu, abcese) este debridarea chirurgicală și/sau drenajul.
- **Streptomicina și dihidrostreptomicina** : au fost retrogradate pe un rol secundar din cauza toxicității și nivelurilor de rezistență.
- **Gentamicină** : Are un spectru de activitate mai larg și generează o rezistență mai mică decât precedenta. A primit o atenție preferențială în infecțiile cauzate de *Pseudomonas* spp. De asemenea, este frecvent utilizată pentru tratarea otitei externe.

- **Kanamicină** : Are cea mai mare activitate împotriva bacteriilor Gram-negative. Cu toate acestea, utilizarea sa a fost limitată de apariția rezistenței.
- **Neomicină** : Se utilizează exclusiv pentru tratarea infecțiilor enterobacteriene și pentru infecțiile externe (administrare topică).
- **Tobramicină și paromomicină** : acestea nu sunt comercializate pentru uz veterinar. În medicina umană , tobramicina este utilizată oftalmic pentru infecțiile oculare și sistemic doar pentru infecțiile mai grave cauzate de bacterii aerobe gram-negative, în timp ce paromomicina este indicată pentru tratarea infecțiilor enterobacteriene.

Forme farmaceutice și protocol terapeutic

Întrucât efectul bactericid al aminoglicozidelor este dependent de concentrație în infecțiile sistemice, administrarea de doze mai mari la intervale mai lungi (o dată pe zi la persoanele cu funcție renală normală) oferă aceeași eficacitate antibacteriană cu o toxicitate mai mică în comparație cu administrarea de doze mai mici la intervale mai scurte. În plus, aminoglicozidele au un efect post-antibiotic marcat, a cărui durată tinde să crească pe măsură ce concentrația inițială de antibiotic crește.

Forme farmaceutice și protocol terapeutic

Utilizare	Ingredient activ și formă farmaceutică	Metoda de administrare	Doza recomandată și frecvența de administrare	Durata tratamentului
Medic veterinar	**Sulfat de gentamicină** Picături pentru urechi cu suspensie	Otic	Câini <15 kg: 4 picături, pe cale urechii, la fiecare 12 ore. Câini >15 kg: 8 picături, pe cale urechii, la fiecare 12 ore. După aplicare, masați scurt și ușor baza urechii pentru a permite preparatului să pătrundă în partea inferioară a canalului auditiv.	Timp de 5-7 zile. Se recomandă curățarea și uscarea bine a canalului auditiv extern înainte de tratament și tăierea excesului de păr din zona de tratament.
	Sulfat de gentamicină Soluție injectabilă	IV lent sau IM	5 mg/kg, im sau intravenos lent, la fiecare 12 ore.	Timp de 3-4 zile.
	Sulfat de neomicină Soluție orală Pulbere pentru soluție orală	Oral	10-25 mg/kg, administrare orală, la fiecare 6 ore.	Timp de 3-5 zile.
	Sulfat de neomicină Pudră de piele	De actualitate	Curățați rana prin îndepărtarea țesutului necrotic sau a exudatului și pulverizați până când zona care trebuie tratată este complet acoperită cu un strat subțire.	

Utilizare	Ingredient activ și formă farmaceutică	Metoda de administrare	Doza recomandată și frecvența de administrare	Durata tratamentului
Medic veterinar	**Sulfat de neomicină** Unguent	De actualitate	• **Otită externă:** După curățarea canalului auditiv, instilați 3-5 picături la fiecare 8-12 ore. Tratați timp de cel puțin 5 zile în cazurile acute. • **Inflamația glandelor anale:** drenați glandele anale și aplicați unguentul. Repetați la fiecare 12-24 de ore, golind glandele în prealabil. • **Chisturi interdigitale:** După expulzarea puroiului sau exudatului, se îndepărtează membrana chistului prin chiuretaj și se umple cavitatea cu unguent. Se repetă după 1 sau 2 zile, dacă este necesar. • **Dermatoze și eczeme:** Aplicați un strat subțire de unguent la fiecare 12-24 de ore, după curățare. zona afectată (cruste, puroi). Repetați tratamentul până când se observă o ameliorare.	Tratamentul nu trebuie să depășească 4 săptămâni.
	Dihidrostreptomicină Suspensie injectabilă	IM	10-20 mg/kg, la fiecare 24 de ore.	Continuați tratamentul până la 1 sau 2 zile după remisia semnelor clinice.
	Amikacină Soluție injectabilă	Perfuzie intravenoasă, intramusculară	Sepsis: 20 mg/kg, la fiecare 24 de ore. Generale: 15-20 mg/kg (câini); 10-15 mg/kg (pisici) la fiecare 24 de ore.	Medicul veterinar va stabili durata tratamentului pe baza simptomelor și a rezultatelor analizelor.

Utilizare	Ingredient activ și formă farmaceutică	Metoda de administrare	Doza recomandată și frecvența de administrare	Durata tratamentului
Om [1]	**Sulfat de neomicină** Picături de ochi în soluție	Oftalmic	În primele două zile, instilați 1 sau 2 picături în ochiul/ochii afectat(i) la fiecare 2-4 ore. Ulterior, instilați 1 sau 2 picături la fiecare 4-6 ore până la dispariția infecției.	Nu prelungiți tratamentul mai mult de o săptămână.
	Sulfat de gentamicină Cremă	De actualitate	Aplicați pe zona afectată la fiecare 6-12 ore.	Nu prelungiți tratamentul mai mult de o săptămână.
	Sulfat de gentamicină Picături de ochi în soluție Unguent pentru ochi	Oftalmic	Doza recomandată este 1-2 picături la fiecare 4 ore. În infecțiile mai severe, doza poate fi crescută la 1 picătură la fiecare oră.	Durata tratamentului va depinde de natura bolii și de severitatea simptomelor.
	Tobramicină Picături de ochi în soluție Unguent pentru ochi	Oftalmic	2 picături sau un strat subțire de unguent la fiecare 8 ore.	Câini: maximum 7 zile. Pisici: maximum 5 zile.
	Tobramicină Soluție injectabilă	Perfuzie intravenoasă intramusculară	2-4 mg/kg, intravenos, intramuscular, la fiecare 8 ore.	
	Paromomicină Capsule Soluție orală	Oral	125-165 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore.	5 zile.

[1] Sunt prezentate doar medicamentele de uz uman care nu sunt enumerate în secțiunea de medicamente veterinare. Consultați Capitolul 2 pentru instrucțiuni de utilizare.

Caz clinic

O pisică Maine Coon în vârstă de 2 ani și 2,5 kg, al cărei stăpân îl tratează de
Acum cinci zile, ea și-a tratat câinele pentru otită externă cu același medicament prescris pentru un alt animal de companie (un câine) cu aceeași afecțiune. Medicamentul conține clotrimazol, sulfat de gentamicină și betametazonă 17-valerat. Dozajul pe care îl folosește este de patru picături în fiecare ureche, de trei ori pe zi.

Totuși, nu aduce animalul la consultație din acest motiv, ci pentru că de atunci a manifestat un comportament ciudat care îl alarmează pe stăpân.

Tablou clinic

Animalul și-a pierdut forța la picioarele din spate, nu poate sări și pare dezorientat. Își ține capul înclinat permanent spre dreapta, având incoordonare motorie.

Diagnostic

Sindrom vestibular cauzat de administrarea de aminoglicozide. Analizele de sânge nu au arătat anomalii.

Tratament

O examinare amănunțită a urechilor a fost efectuată sub sedare, relevând o mică leziune la urechea dreaptă, deși nu existau semne de inflamație, infecție sau polipi. Tratamentul pentru otita externă a fost întrerupt și i s-a prescris un unguent cicatrizant. Pacientul a fost consultat din nou două zile mai târziu și s-a observat o ameliorare a semnelor clinice.

Figura 2. Pisica Maine Coon

6 Quinolonas

Chinolone

Chinolonele aparţin unui grup mare de antimicrobiene sintetice aflate încă în expansiune. Primul a fost acidul nalidixic (1962), a cărui aplicaţie clinică a fost limitată din cauza absorbţiei orale slabe, a tolerabilităţii scăzute şi a activităţii antimicrobiene moderate. În anii 1980, structura sa a fost modificată prin înlocuirea grupării CH3 din poziţia 7 cu o piperazină şi adăugarea unui atom de fluor în poziţia 6, ceea ce a depăşit limitările iniţiale. Acest lucru a condus la dezvoltarea fluorochinolonelor.

- Fluorochinolonele utilizate în medicina veterinară sunt: **enrofloxacina, danofloxacina, marbofloxacina, pradofloxacina, ibafloxacina, difloxacina, sarafloxacina şi orbifloxacina.**
- Alte fluorochinolone pentru uz uman cu potenţial de interes pentru medicina veterinară sunt: **ciprofloxacina, levofloxacina şi norfloxacina.**

Fluorochinolonele oferă avantaje semnificative:

- Efect bactericid rapid, dependent de doză, şi efect post-antibiotic prelungit.
- Are un spectru de acţiune destul de larg, cu potenţă ridicată împotriva multor agenţi patogeni aerobi gram-negativi şi activitate moderată împotriva aerobilor gram-pozitivi.
- Posibilitatea administrării pe diferite căi, inclusiv orală, la intervale de 24 de ore (deoarece au timpi de înjumătăţire prelungiţi)
- Distribuţie largă şi toxicitate redusă.

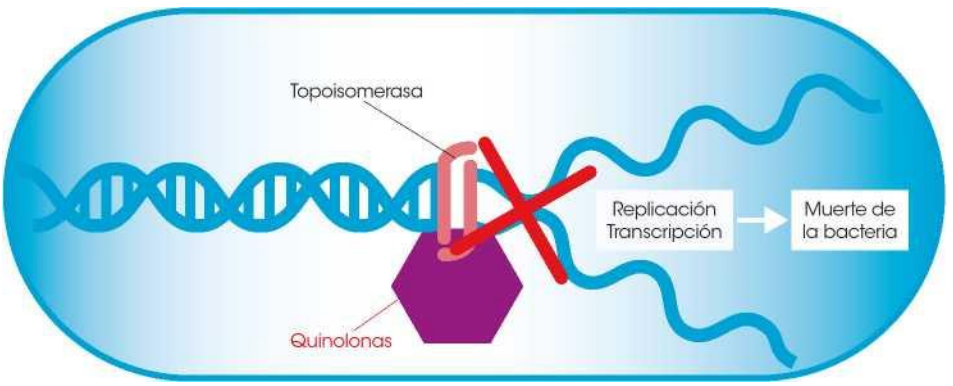
Principalul său dezavantaj este tendinţa de a provoca rezistenţă bacteriană.

Mecanismul de acţiune

Chinolonele sunt bactericide deoarece inhibă replicarea și transcripția ADN-ului bacterian. Ele fac acest lucru prin inhibarea mai întâi a două topoizomeraze, enzime responsabile de împachetarea ADN-ului și de desfășurarea necesară pentru replicare și transcripție (Fig. 1). Aceste două topoizomeraze sunt:

- ADN giraza II: principalul loc de acțiune la bacteriile Gram-negative. **Moxifloxacina** acționează preferențial asupra ADN girazei.
- **Topoizomeraza** IV este ținta principală pentru unele bacterii Gram-pozitive, cum ar fi *Streptococcus și Staphylococcus.* Ciprofloxacina vizează preferențial topoizomeraza IV.

Figura 1. Mecanismul de acțiune al chinolonelor.



Celulă bacteriană

Farmacocinetică

1. Administrare și absorbție

Chinolonele nefluorinate și flumechina se caracterizează printr-o absorbție slabă și o biodisponibilitate scăzută după administrarea orală. În schimb, celelalte fluorochinolone, datorită lipofilicității lor, sunt bine absorbite pe toate căile de administrare.

Creșterea dozei orale produce o creștere liniară a concentrațiilor serice.

Absorbția parenterală este excelentă și atinge rapid - concentrații eficiente.

2. Distribuție

Acestea prezintă o distribuție rapidă în țesuturi datorită naturii lor lipofile și legării reduse de proteinele plasmatice. Volumele lor de distribuție sunt mari, permițându-le să treacă ușor în lapte, lichidul prostatic, fluidele uterine, spermă, lichidul sinovial, umoarea apoasă și lichidul cefalorahidian.

Fluorochinolonele prezintă concentrații intracelulare deosebit de mari în macrofage și neutrofile. În caz de infecție, aceste celule ajută la transportul antibioticului la locul infecției. Acest lucru ar explica concentrațiile mari de fluorochinolone găsite în țesuturile infectate în comparație cu aceleași țesuturi sănătoase.

3. Metabolism și excreție

Fluorochinolonele sunt metabolizate parțial în ficat. Unele dintre ele suferă recirculare enterohepatică la anumite specii. Metabolismul fluorochinolonelor poate duce la metaboliți activi; de exemplu, enrofloxacina este metabolizată în ciprofloxacină.

Acestea sunt excretate în principal nemodificate în urină, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară activă. Difloxacina este o excepție, deoarece aproximativ 80% este excretată în fecale.

Deși timpul de înjumătățire prin eliminare depinde de fluorochinolonă, de specie și chiar de doză, în general toate au timpi de înjumătățire prin eliminare lungi, așadar fluorochinolonele au doze recomandate de 24-48 de ore.

Reacții adverse

În general, fluorochinolonele sunt antibiotice care guros, bine tolerat la mamifere și păsări.

In vitro Au fost demonstrate interacțiuni antagonice ale ciprofloxacinei cu

cloramfenicolul și rifampicina .

La doze terapeutice, pot apărea disconfort gastrointestinal : dureri abdominale, greață, vărsături și diaree, dar acestea sunt rare.

La **doze mari,** pot apărea următoarele reacții adverse :

- Acțiune erozivă asupra cartilajului în creștere și a altor artropatii.
- Efecte neurotoxice asupra sistemului nervos central : convulsii, tremor, amețeli, dezorientare, ataxie, insomnie, neliniște, somnolență etc. Fluorochinolonele injectate rapid pe cale intravenoasă pot potența aceste efecte.
- Efect nefrotoxic.
- Degenerarea retiniană, în special la **pisicile tratate cu enrofloxacină** .

Interacțiuni și contraindicații

Fluorochinolonele pot reduce eliminarea altor medicamente (de exemplu, teofilină și cafeină) a căror eliminare depinde de metabolismul hepatic, deoarece reduc clearance-ul hepatic. Chinolonele interacționează cu:

- **Antibiotice:** Fluorochinolonele prezintă un efect sinergic atunci când sunt utilizate cu antibiotice beta-lactamice, aminoglicozide și vancomicină. Aceste combinații sunt utilizate, de exemplu, împotriva *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa și* enterococilor. Fluorochinolonele sunt, de asemenea, utilizate împreună cu metronidazolul pentru a le lărgi spectrul de activitate și a include agenți anaerobi.

- **Cationii divalenți sau trivalenți (calciu, fier, magneziu, zinc sau aluminiu)** scad absorbția orală a fluorochinolonelor. Prin urmare, medicamentele care conțin acești ioni (de exemplu, unele antiacide și suplimente nutritive) vor reduce absorbția orală și nu trebuie administrate concomitent. Conținutul gastric nu scade, ci doar întârzie absorbția orală a fluorochinolonelor. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că, dacă conținutul gastric este bogat în acești ioni, absorbția lor ar putea fi redusă.
- **Probenecid (agent uricozuric):** reduce excreția unor fluorochinolone prin interferarea cu secreția tubulară renală a acestor antibiotice.
- **Medicamentele care acționează asupra receptorului acidului gama-aminobutiric, de exemplu, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene:** ar putea crește riscul de reacții adverse asupra sistemului nervos central atunci când sunt administrate împreună cu fluorochinolone.
- **pH scăzut:** Activitatea antimicrobiană a fluorochinolonelor este dependentă de pH (mai active în medii alcaline). Prin urmare, un pH scăzut poate reduce activitatea lor antimicrobiană.

Contraindicații:

Fluorochinolonele trec la făt; cu toate acestea, nu există raportări de efecte adverse asupra reproducerii sau sarcinii. În ciuda acestui fapt, utilizarea lor la femeile gestante este descurajată din cauza toxicității lor asupra cartilajului în curs de dezvoltare.

În cazul administrării la femele care alăptează, trebuie luată în considerare concentrația lor în lapte, deoarece ar putea provoca artropatii la animalele tinere din unele specii.

Nu trebuie administrate câinilor tineri cu cartilaj în curs de dezvoltare: până la 8 luni

pentru câinii de rasă medie și 18 luni pentru câinii de rasă mare.

Acestea nu trebuie utilizate la animalele epileptice sau, dacă sunt utilizate, trebuie făcute cu mare precauție, deoarece fluorochinolonele pot declanșa convulsii.

Spectrul de acțiune

Pe baza activității lor biologice, acestea sunt clasificate în patru generații.

Chinolone de primă generație

Chinolonele de primă generație sunt chinolonele nefluorinate (de exemplu, acidul nalidixic, acidul pipemidic) și flumechina.

Au un spectru de activitate îngust, limitat în mare parte la bacteriile aerobe Gram-negative, în principal Enterobacteriaceae. Sunt eficiente împotriva E. *coli, Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp. și *Shigella* spp., printre altele.

Chinolonele de a doua generație

Chinolonele de a doua generație sunt: marbofloxacina, difloxacina, orbifloxacina și enrofloxacina (uz veterinar) și ciprofloxacina (uz uman).

Au un spectru larg de acțiune împotriva bacteriilor gram-negative aerobe și a unora anaerobe; de exemplu, sunt eficiente împotriva Pseudomonas *spp* ., *Actinobacillus pleuropneumoniae, Histophilus somni, Mannheimia haemolytica, Pasteurella* spp. (inclusiv *P. multocida), Bordetella bronchiseptica, Haemophilus* spp., *Legionella* spp. și *Campylobacter* spp. De asemenea, sunt active împotriva *Mycobacterium* spp., *Mycoplasma* spp. și *Ureaplasma* spp.

Datorită capacității lor de a pătrunde în fagocite, acestea au o utilizare potențială pentru tratamentul infecțiilor cauzate de bacterii intracelulare atipice, inclusiv micobacterii, *Brucella* spp., *Chlamydia* spp., *Chlamydophila* spp., *Coxiella* spp., *Ehrlichia* spp. și *Rickettsia* spp.

De asemenea, prezintă o activitate moderată împotriva aerobelor gram-pozitive, în principal împotriva *Streptococcus și Staphylococcus* (dar prezintă o activitate scăzută împotriva *Staphylococcus aureus și* aproape deloc împotriva *Streptococcus pneumoniae) și* practic nicio activitate împotriva bacteriilor gram-pozitive anaerobe.

Chinolonele de a treia generație

Chinolonele de a treia generație sunt: pradofloxacina (uz veterinar) și levofloxacina și moxifloxacina (uz uman).

Acestea au un spectru de activitate mai larg (inclusiv anaerobe) și o rezistență mai mică decât cele anterioare.

Acestea sunt foarte eficiente împotriva bacteriilor gram-negative, dar mult mai puternice decât cele anterioare împotriva bacteriilor gram-pozitive (inclusiv *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină).

și *Streptococcus pneumoniae).* De asemenea, sunt mai puternice împotriva *Mycobacterium* spp. Prezintă activitate împotriva bacteriilor anaerobe precum *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp. și *Fusobacterium* spp.

Grupul de 4. ª Această generație nu include fluorochinolone pentru uz veterinar . Acestea au un spectru de activitate și mai larg. Trovafloxacina face parte din acest grup.

Rezistența bacteriană

Rezistența la fluorochinolone poate apărea în principal prin trei mecanisme:

- Scăderea permeabilității bacteriene la antibiotic.
- Dezvoltarea de pompe de curgere care elimină - molecula din bacterii.
- Mutații în enzimele țintă.

Primele două mecanisme pot cauza rezistență - încrucișată la alte antimicrobiene, cum ar fi cefalosporinele, carbapenemele și tetraciclinele, în timp ce al treilea provoacă frecvent rezistență încrucișată între fluorochinolone.

Tendința chinolonelor de a induce rezistență bacteriană este principalul lor dezavantaj și a devenit o problemă majoră atât în medicina umană, cât și în cea veterinară. Unul sau mai multe mecanisme de rezistență pot apărea într-o singură bacterie.

Aplicații terapeutice

Chinolonele nefluorinate și flumechina au utilitate clinică limitată în tratamentul infecțiilor urinare, biliare și intestinale.

Utilizarea fluorochinolonelor ar trebui rezervată tratamentului cazurilor clinice care au răspuns slab sau se așteaptă să răspundă slab la alte clase de antimicrobiene.

Chiar și așa, în unele cazuri acestea sunt tratamente de elecție în:

- Piodermite profunde și piodermite superficiale recurente .
- Prostatita bacteriană cronică.
- Infecții ale tractului urinar cauzate de *P. aeruginosa.*
- Keratită infecțioasă cauzată de bacterii gram-negative.
- Tratamentul sistemic al otitei, în special al celor cauzate de *P. aeruginosa.*
- Infecții complicate ale tractului respirator superior (dacă o antibiogramă arată că bacteria este sensibilă).
- Infecții ale tractului respirator inferior (dacă o antibiogramă arată că bacteriile sunt sensibile). În pneumonia cauzată de *Bordetella bronchiseptica* sau la pacienții în stare critică, poate fi administrat concomitent cu formulări parenterale de peniciline sau cefalosporine.
- Infecții musculo-scheletice.
- Septicemie, în combinație cu beta-lactamice.

În plus, fluorochinolonele, deoarece pătrund bine în practic toate țesuturile, sunt foarte utile pentru tratamentul infecțiilor cauzate de bacterii sensibile la acestea, în principal în: cavitatea bucală, răni, oase, urechea externă și medie, pielea și țesuturile moi, prostata, septicemii, tractul respirator superior și inferior

(inclusiv pneumonia), tractul urinar și zona intraabdominală.

Forme farmaceutice și protocol terapeutic

Utilizare	Ingredient activ și formă farmaceutică	Calea de administrare	Doza recomandată [1] și frecvența de administrare	Durata tratamentului
Medic veterinar	**Enrofloxacină** Soluție injectabilă	SC	5 mg/kg la fiecare 24 de ore.	3-5 zile.
	Enrofloxacină Soluție injectabilă	IM, IV (Intravenos doar pentru câini, nu este recomandat pentru pisici)	2,5-5 mg/kg la fiecare 24 de ore.	3-5 zile.
	Enrofloxacină Tablete	VO	5-10 mg/kg la fiecare 24 de ore.	5 zile (poate fi prelungit până la 10 zile).
	Marbofloxacină Tablete	VO	2-5,5 mg/kg la fiecare 24 de ore.	**Pisică:** • Infecții ale pielii și țesuturilor moi: 3-5 zile. • Infecții ale tractului respirator superior: 5 zile. **Câine:** • Infecții ale pielii și țesuturilor moi: 5-40 de zile. • Piodermie superficială (10-40 zile) și severă (20-40 zile) . • Infecții ale tractului urinar: 10-28 zile. • Infecții respiratorii: 7-21 zile.
	Marbofloxacină Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	IV (ca prevenire a infecțiilor chirurgicale) SC	2 mg/kg la fiecare 24 de ore. În caz de infecții ale tractului urinar inferior la câini: 4 mg/kg la fiecare 24 de ore.	Prevenirea infecțiilor chirurgicale: o singură injecție intravenoasă chiar înainte de procedură. Infecții ale tractului urinar inferior: 3 injecții s.c. la intervale de 4 zile **Pisică:** răni și abcese infectate 3-5 zile. **Câine:** răni și abcese infectate. O singură injecție subcutanată, urmată de administrarea de comprimate de marbofloxacină timp de 6 zile.

[1] În caz de insuficiență hepatică, doza va trebui ajustată.

Utilizare	Ingredient activ și formă farmaceutică	Calea de administrare	Doza recomandată [1] și frecvența de administrare	Durata tratamentului
Medic veterinar				
	Pradofloxacină Tablete Suspensie orală	VO	3-4,5 mg/kg la fiecare 24 de ore.	**Câine:** Piodermie superficială: 14-21 zile/ profundă: 14-35 zile. Răni infectate: 7 zile. Infecții acute ale tractului urinar: 7-21 zile. Infecții severe ale țesuturilor gingivale și parodontale: 7 zile. **Pisică:** Infecții acute ale tractului respirator superior: 5 zile.
	Orbifloxacină [2] Picături pentru urechi cu suspensie	Otic	2-8 picături la fiecare 24 de ore.	7 zile.
Om [4]	**Ciprofloxacină** [3] Tablete	VO	5-15 mg/kg la fiecare 12 ore. De asemenea, la câini: • Infecții ale tractului urinar: 10 mg/kg la fiecare 24 de ore. • Infecții ale pielii și țesuturilor moi: 10-15 mg/kg la fiecare 24 de ore. • Infecții osoase, bacteriemie și agenți patogeni mai rezistenți: 20 mg/kg la fiecare 24 de ore. • Piodermie: 11 mg/kg la fiecare 12 ore.	7-14 zile.
	Ciprofloxacină Soluție perfuzabilă	IV.	5-12,5 mg/kg la fiecare 12 ore.	3-5 zile.

[1] În caz de insuficiență hepatică, doza va trebui ajustată.
[2] Împreună cu antifungice și corticosteroizi.
[3] Evitați sau reduceți doza în caz de insuficiență renală severă.
[4] Sunt incluse doar medicamentele de uz uman care nu sunt enumerate la categoria medicamente veterinare. Consultați Capitolul 2 pentru instrucțiuni de utilizare.

Caz clinic

Un câine ciobănesc german, în vârstă de patru ani, cu o greutate de 30 kg, s-a prezentat cu piodermite recurentă în ultimul an. A fost tratat fără succes cu diverse antibiotice (cefalexină topică, cefovecină și mupirocină). Locuiește într-o casă de la țară și se află într-o stare nutrițională și igienică bună. Nu are alte boli cronice și nu a luat alte medicamente în afară de antibioticele menționate anterior.

Tablou clinic

Pruritul și leziunile papulare, pustule, cruste umplute cu puroi și zone alopecice sunt prezente în stratul cornos și în anexe, dar nu afectează dermul. Prin urmare, este o piodermie superficială. Nu există febră.

Diagnostic

cultură bacteriană se efectuează pe o probă obținută din leziunile papulare sau pustule. O antibiogramă ar fi, de asemenea, utilă pentru a determina cel mai eficient agent antimicrobian pentru tratarea piodermitei.

- Rezultatul culturii: *Staphylococcus intermedias* (gram-pozitiv) și *Proteus mirabilis* (gram-negativ). Ambele sunt sensibile la enrofloxacină și pradofloxacină.

Efectuarea diferitelor teste pentru detectarea etiologiei piodermitei:

- **Analize de sânge** pentru detectarea afecțiunilor interne care ar fi putut compromite bariera pielii la infecții. Rezultat: T4 și TSH normale; toți ceilalți parametri biochimici sunt, de asemenea, în limite normale.
- Au fost efectuate teste pentru a detecta orice **boală parazitară** care ar putea cauza piodermie (cele mai frecvente fiind leishmanioza și demodecia). Rezultat: negativ pentru ambele boli parazitare.
- **Teste dermatologice și alergologice** pentru a determina prezența dermatitei atopice. Rezultat: mai multe rezultate pozitive la testul intradermic de alergie.

Tendința chinolonelor de a induce rezistență bacteriană este principalul lor dezavantaj și a devenit o problemă majoră atât în medicina umană, cât și în cea veterinară . Unul sau mai multe mecanisme de rezistență pot apărea la o singură bacterie.

Tratament cu antibiotice

Așa cum a arătat antibiograma, microorganismele care cauzează piodermia sunt sensibile la enrofloxacină și pradofloxacină. Aceste antibiotice nu sunt tratamente de primă linie pentru piodermia superficială (deoarece dezvoltă ușor rezistență)

și ar trebui rezervate pentru tratarea cazurilor clinice care nu au răspuns la alte clase de antimicrobiene. Cu alte cuvinte, acestea ar fi tratamentul de elecție doar pentru piodermia superficială recurentă, ca în acest caz.

Pacientul nostru are peste 18 luni și nu are antecedente de epilepsie; prin urmare, îl putem trata cu fluorochinolone, utilizând unul dintre aceste două tratamente:

- Enrofloxacină: doză zilnică de 5 mg/kg administrată oral (comprimate) la fiecare 24 de ore, inițial timp de 10 zile.
- Pradofloxacină: doză zilnică de 3 mg/kg administrată oral (comprimate) la fiecare 24 de ore, timp de 10 zile.

O vizită de urmărire trebuie efectuată după 10 zile pentru a se stabili dacă tratamentul trebuie prelungit.

Tratament adjuvant

Este necesar să se identifice cauza principală a dermatitei atopice:

- Începerea imunoterapiei specifice alergenilor.
- Dietă hipoalergenică.

Pe lângă tratamentul cu antibiotice, zonele afectate ar trebui:

- Spălați-vă cu șampon cu clorhexidină de două ori pe săptămână până la dispariția leziunilor cutanate.
- Dezinfectați prin tratament topic zilnic cu iodură de povidonă și sulfadiazină de argint.

Figura 2. Antibiograma este un instrument eficient pentru selectarea tratamentului antibiotic.

7 Tetraciclinas

Tetracicline

Tetraciclinele sunt unul dintre cele mai vechi grupuri de antibiotice. Prima izolată a fost **clortetraciclina** , în 1948, din *Streptomyces aurofaciens,* de unde și denumirea de aureomicină. A doua a fost **oxitetraciclina** , în 1950, din *Streptomyces rimosus.*

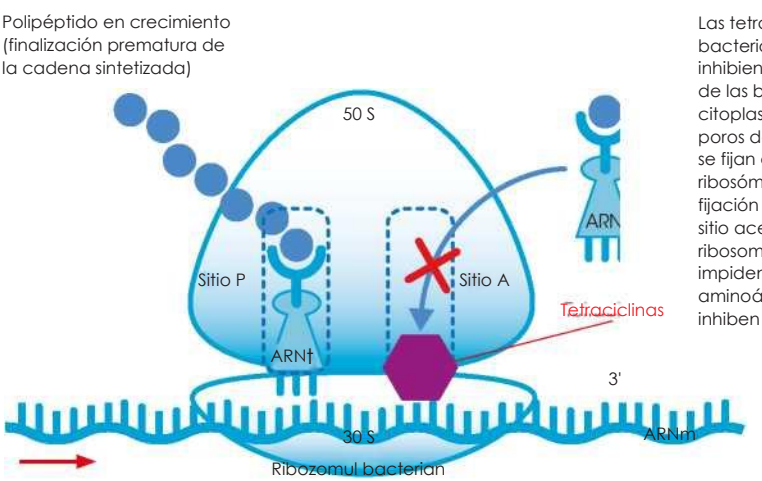
Toate substanțele antimicrobiene care alcătuiesc grupul au o structură similară, constând dintr-un miez tetraciclic cu patru inele hexagonale aliniate, care diferă prin radicalii lor.

Diferențele dintre diferitele tetracicline rezidă în comportamentul lor farmacocinetic și, prin urmare, sunt clasificate în funcție de durata acțiunii lor farmacologice:

- Acțiune scurtă: **clortetraciclină, tetraciclină și oxitetraciclină** .
- Acțiune intermediară: **demeclociclină și metaciclină** .
- Acțiune prelungită (liposolubilă): **minociclină și doxiciclină** .

Mecanismul de acțiune

Figura 1. Mecanismul de acțiune al tetraciclinelor.



Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos que actúan inhibiendo la síntesis proteica de las bacterias. Penetran en el citoplasma a través de los poros de la pared bacteriana, se fijan a la subunidad ribosómica 30 S y bloquean la fijación del aminoacil-ARN_t al sitio aceptor del ARN_m en el ribosoma. De esta manera impiden la adición de nuevos aminoácidos y, por lo tanto, inhiben la síntesis proteica.

Farmacocinetică

1. Administrare și absorbție

Principalul loc de absorbție este porțiunea proximală a intestinului subțire.

Alimentele scad absorbția tetraciclinelor deoarece aceste antibiotice sunt agenți chelatori și formează complexe insolubile cu ionii prezenți în alimente (ioni de calciu, magneziu, aluminiu, zinc și fier). Biodisponibilitatea scade în prezența cationilor metalici și când pH-ul stomacal crește.

Doxiciclina și minociclina se absorb cel mai bine pe cale orală și au cea mai bună biodisponibilitate, deoarece alimentele nu interferează cu absorbția lor.

2. Distribuție

Se leagă de proteinele plasmatice și sunt distribuite în toate țesuturile și fluidele corpului, în special în cele mai liposolubile.

Concentrația de tetracicline din intestin este mare, de unde și capacitatea sa de a acționa asupra florei intestinale.

Doxiciclina administrată oral are un timp de înjumătățire plasmatică la câini de 10-12 ore, iar minociclina de aproximativ 4 ore. În plus, acestea traversează atât bariera hematoencefalică (BHE), cât și placenta. Celelalte tetracicline, datorită solubilității lor lipidice scăzute, nu traversează BHE.

Acestea tind să se depună în oase și dinți, în special în perioada fetală și în primii ani de viață.

3. Metabolism și excreție

Toate tetraciclinele sunt concentrate în bilă de zece ori mai mult decât în plasmă, apoi trec în intestin, unde sunt supuse reabsorbției parțiale și circulației enterohepatice.

Tetraciclinele cu acțiune scurtă și intermediară sunt metabolizate în principal de rinichi și excretate în urină. Cu toate acestea, tetraciclinele cu acțiune lungă (doxiciclina și minociclina) sunt metabolizate în ficat și eliminate în principal prin fecale și parțial în laptele matern.

Reacții adverse

Tetraciclinele administrate animalelor sunt un grup de antibiotice considerate sigure, deși pot avea unele reacții adverse generale:

- Dacă tetraciclinele sunt administrate **în perioada de gestație** sau în primele luni de viață ale animalului, acestea pot produce osteogeneză anormală sau imperfectă, cu apariția fragilității osoase (perturbând calcificarea scheletică a animalului în curs de dezvoltare), depresie tranzitorie a creșterii osoase, pigmentarea dinților și hipoplazie a smalțului dentar.
- Administrarea tetraciclinelor expirate sau depozitate necorespunzător poate provoca leziuni renale sau agrava insuficiența renală existentă, precum și hepatotoxicitate.

Reacțiile datorate căii de administrare sunt:

- **Administrare orală:** gastrotoxicitate. Pot apărea vărsături și diaree (din cauza modificării florei intestinale).
- **Administrare intravenoasă:** Colaps cardiovascular din cauza concentrațiilor mari de tetracicline în sânge sau a producerii de chelați cu calciul din sânge . Prin urmare, acestea trebuie administrate lent sau diluate în soluție salină.

Interacțiuni și contraindicații

Tetraciclinele interacționează cu alte substanțe:

- Acestea previn acțiunea bactericidă a beta-

lactamelor, care au nevoie de creștere bacteriană pentru a-și dezvolta mecanismul de acțiune.

- Acestea sporesc efectul anticoagulantelor orale.
- Acestea cresc riscul de nefrotoxicitate din cauza altor medicamente.

În plus:

- Calciul (produse lactate), preparatele vitamino-minerale (fier) și antiacidele cu aluminiu, magneziu și/sau bismut scad absorbția tetraciclinelor prin formarea de chelați insolubili.
- Acidul citric crește absorbția tetraciclinelor și crește concentrația acestora, ceea ce poate provoca toxicitate.

Contraindicații:

Administrarea tetraciclinelor la femele gestante și căței în primele săptămâni de viață nu este recomandată, deoarece acestea se depun în oase și dinți.

Se recomandă să nu se administreze tetracicline la animalele recent vaccinate , din cauza posibilelor interferențe imunologice.

Spectrul de acțiune

Acționează în principal ca agenți bacteriostatici împotriva bacteriilor gram-pozitive, gram-negative și anaerobe.

Bacteriile Gram-pozitive dezvoltă rezistență mai rapid, așadar utilizarea lor este mai restricționată în infecțiile cauzate de aceste microorganisme și pentru care sunt disponibili agenți mai eficienți.

Tetraciclinele sunt prototipul antibioticelor cu spectru larg .

Rezistența bacteriană

importante mecanisme de rezistență sunt:

- Reducerea intrării și/sau eliminării antibioticelor, utilizând transportori activi sau pompe de eflux.
- Inducerea enzimelor bacteriene capabile să degradeze tetraciclinele.
- Modificarea factorilor din ribozom care face imposibilă legarea sau acțiunea tetraciclinelor.

Aplicații terapeutice

Tetraciclinele, fiind antibiotice cu spectru larg , sunt utilizate în numeroase infecții, produse atât de bacterii gram-negative, cât și de bacterii gram-pozitive (cu considerațiile descrise).

Cele mai frecvent utilizate medicamente la animalele mici (câini și pisici) sunt doxiciclina, minociclina și tetraciclina în cazurile de:

- Infecții respiratorii cauzate de *Staphylococcus spp* ., *Streptococcus* spp., *Haemophilus* spp. etc.

- Infecții ale tractului genitourinar cauzate de *E. coli,* micoplasme, *Klebsiella* spp. etc.
- Infecții intestinale, ale pielii sau ale articulațiilor.
- Anaplasmoza *(Anaplasma platys).*

Tetraciclinele sunt tratamentul de elecție în: bruceloză *(Brucella* spp.), borrelioză sau boala Lyme *(Borrelia burgdorferi),* bartoneloză *(Haemobartonella* spp.) și ehrlichioză *(Ehrlichia* spp .).

Avantajele doxiciclinei

Este utilizat pe scară largă atât la câini, cât și la pisici, deoarece:

- Pătrunde în bacterii prin membrana lipidică a bacteriilor (deoarece este liposolubilă).
- Are un efect de lungă durată și poate fi administrat o dată pe zi.
- Absorbția sa nu este modificată în prezența alimentelor.

Forme farmaceutice și protocol terapeutic

Utilizare	Ingredient activ și formă farmaceutică	Calea de administrare	Doza recomandată [1] și frecvența de administrare	Durata tratamentului
Medic veterinar «Vivi II IMIlvz»	**Doxiciclină** [2] tablete Soluţie	VO	General: 10 mg/kg fiecare 24 ore sau 3-5 mg/kg la fiecare 12 ore. Bruceloză, bartoneloză, ehrlichioză sau leptospiroză: Câini: 10 mg/kg la fiecare 24 de ore. Pisici: 5-10 mg/kg la fiecare 24 de ore.	Infecții intestinale, genito-urinare sau respiratorii: 10-15 zile. Bruceloză, bartoneloză, ehrlichioză sau leptospiroză: medicul veterinar va stabili durata tratamentului pe baza simptomelor și a rezultatelor analitice.
	Doxiciclină Soluție injectabilă	IV.	5 mg/kg la fiecare 12 ore.	
	Oxitetraciclină Spray pentru piele	De actualitate	Curățați zona afectată înainte de aplicare. Aplicați 1 sau 2 ori la fiecare 24 de ore.	Până când rănile se vindecă complet.
	Oxitetraciclină Soluție injectabilă	IV.	10 mg/kg la fiecare 12 ore.	
	Clortetraciclină Spray	De actualitate	Curățați zona afectată înainte de aplicare. Aplicați 1 sau 2 ori la fiecare 24 de ore.	Până când rănile se vindecă complet.

[1] În caz de insuficiență hepatică, doza va trebui ajustată.
[2] Comprimatele pot fi administrate întregi, rupte sau dizolvate în lichid. Dacă forma farmaceutică este modificată, acestea trebuie administrate imediat.
[3] Sunt incluse doar medicamentele de uz uman care nu sunt enumerate în secțiunea de medicamente veterinare. Consultați Capitolul 2 pentru instrucțiuni de utilizare.

Utilizare	Ingredient activ și formă farmaceutică	Calea de administrare	Doza recomandată [1] și frecvența de administrare	Durata tratamentului
Om [3]	**Clortetraciclină și oxitetraciclină** Unguent	Oftalmic	Aplicați de 3 până la 6 ori pe ochiul afectat la fiecare 24 de ore.	A se administra timp de 7 zile.
		De actualitate	Curățați zona afectată înainte de aplicare. Aplicările trebuie repetate de 2 sau 3 ori la fiecare 24 de ore.	Până când rănile se vindecă complet.
	Minociclină Capsulă	VO	10 mg/kg la fiecare 12 ore.	În funcție de simptome.

[1] În caz de insuficiență hepatică, doza va trebui ajustată.
[2] Comprimatele pot fi administrate întregi, rupte sau dizolvate în lichid. Dacă forma farmaceutică este modificată, acestea trebuie administrate imediat.
[3] Sunt incluse doar medicamentele de uz uman care nu sunt enumerate în secțiunea de medicamente veterinare. Consultați Capitolul 2 pentru instrucțiuni de utilizare.

Caz clinic

Proprietarul unui Ciobănesc German în vârstă de 6 ani și 32 kg duce câinele la o clinică veterinară. După examinare, analize de sânge și evaluarea rezultatelor, animalul este diagnosticat cu ehrlichioză. I se prescrie doxiciclină 300 mg/zi, administrată oral la fiecare 24 de ore, timp de 15 zile.

A doua vizită

La trei zile după începerea tratamentului, proprietarul a venit la clinică și a raportat că starea câinelui se înrăutățise. După ce i-am pus câteva întrebări, am aflat că câinelui i se administrau comprimatele cu lapte pentru a-l ajuta să le absoarbă. Care este cauza acestei lipse de eficacitate? Cum ar putea fi rezolvată această problemă?

În general, toate tetraciclinele formează chelați insolubili cu calciul, împiedicând absorbția acestuia. În acest caz, va trebui să recomandăm administrarea medicamentului cu apă sau chiar cu alimente care nu conțin calciu.

A treia vizită

O săptămână mai târziu, proprietarul se întoarce îngrijorat și ne spune că câinele are diaree severă. Ar fi recomandabil să se schimbe tratamentul? Dacă da, care ar fi alternativa?

Diareea și disconfortul gastrointestinal se numără printre cele mai importante reacții adverse ale tetraciclinelor, așa că în acest caz ar fi recomandabilă schimbarea tratamentului.

Pentru ehrlichioză, alternativa nu este un antibiotic, ci un antiprotozoar (imidocarb), cu două doze de 5 mg/kg administrate subcutanat, cu un interval de 14 zile între ambele doze.

Figura 2. Vista ventral de la garrapata *Rhipicephalus sanguineus*, vector de *Ehrlichia canis*.

Sulfonamide și trimetoprim

Sulfonamide și trimetoprim

Sulfonamidele au fost primii agenți chimioterapeutici utilizați pentru prevenirea și tratamentul bolilor infecțioase bacteriene. Valoarea lor ca agenți antimicrobieni individuali a fost redusă semnificativ din cauza apariției rezistenței bacteriene și a potenței lor scăzute în comparație cu antibioticele mai noi. Cu toate acestea, combinația lor cu trimetoprim **(** numit cotrimoxazol) a redus rezistența și, prin urmare, le-a crescut utilitatea.

Au un nucleu bazic comun, inelul p-aminobenzensulfonamidic. În general, sunt puțin solubile în apă, iar solubilitatea lor crește la pH alcalin.

Principalele sulfonamide utilizate în medicina veterinară se absorb pe cale orală și pot fi clasificate în funcție de durata de acțiune:

- Acțiune rapidă: **sulfadimidină (sulfametazină)** .
- Acțiune intermediară: **sulfametoxazol și sulfadiazină** .
- Acțiune prelungită: **sulfadimetoxină** , **sulfametoxipiridazină** și **sulfadoxină** .

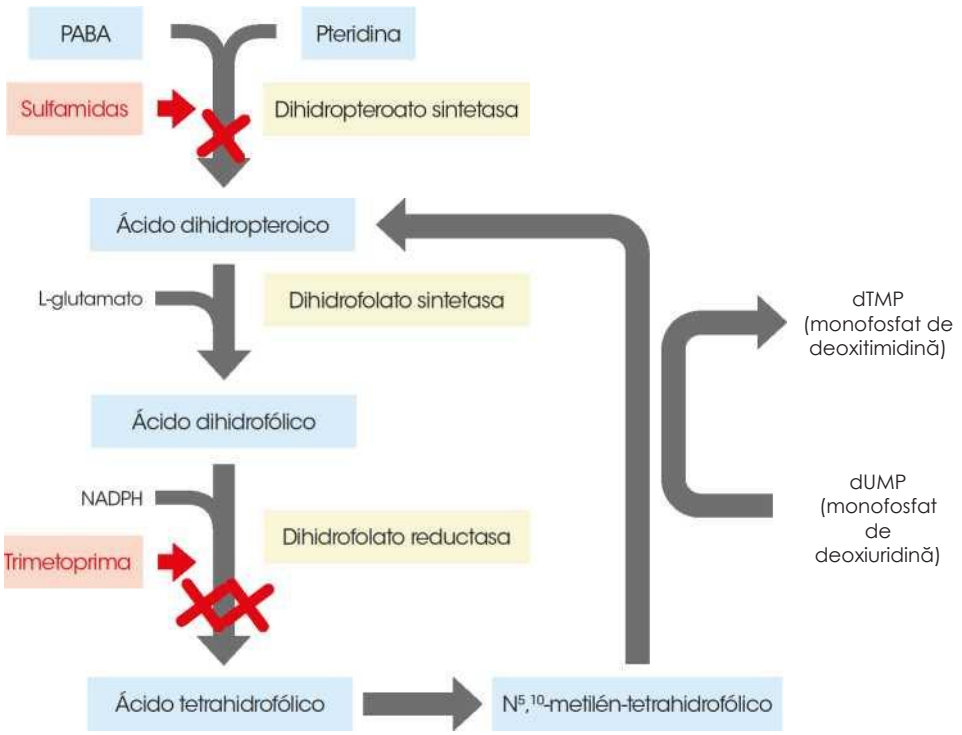
Există, de asemenea, unele sulfonamide care nu se absorb pe cale orală și sunt utilizate pentru infecțiile intestinale. Cea mai frecvent utilizată este **sulfasalazina** .

Mecanismul de acțiune

Sulfonamidele interferează cu sinteza acidului folic, care este necesar pentru sinteza timidinei, purinelor și metioninei. Acestea, la rândul lor, sunt necesare pentru formarea moleculelor de ADN și ARN, precum și a proteinelor esențiale pentru creșterea bacteriană. Sulfonamidele au o structură chimică similară cu acidul p-aminobenzoic (PABA) și, prin urmare, concurează cu acesta pentru legarea la enzima dihidropteroat sintază, care participă la calea de sinteză a acidului tetrahidrofolic (FH4) . Figura 1 prezintă sinteza dTMP din dUMP (nucleotidele de timină și uracil) și locurile de acțiune ale sulfonamidelor și trimetoprimului (marcate cu „X" roșu).

Sulfonamidele sunt bacteriostatice, dar atunci când sunt combinate cu trimetoprim , care inhibă și formarea acidului folic, pot deveni bactericide.

Figura 1. Mecanismul de acțiune al sulfonamidelor. Sursa: Fiórez J. (2013).



Farmacocinetică

1. Administrare și absorbție

Majoritatea sulfonamidelor sunt absorbite rapid din tractul gastrointestinal. La câini, absorbția este excelentă și nu este afectată de prezența alimentelor.

Unele nu se absorb pe cale orală și sunt utilizate pentru infecții intestinale.

Sărurile solubile de sulfonamide sunt bine absorbite parenteral.

2. Distribuție

Acestea sunt distribuite pe scară largă în toate țesuturile și fluidele corpului, inclusiv în lichidul sinovial și cefalorahidian. Traversează bariera hematoencefalică și placenta.

Cele mai mari concentrații se observă în plămâni, ficat și rinichi.

Legarea de proteinele plasmatice este variabilă, dar în general este destul de mare și în unele cazuri ajunge la 90%.

3. Metabolism și excreție

Sulfonamidele sunt acetilate în ficat și plămâni . Metaboliții acetilați sunt mai puțin solubili și pot crește riscul de afectare renală din cauza cristalizării. Alte căi metabolice implică reacții de conjugare cu acid glucuronic și reacții de hidroxilare.

Sulfonamidele și metaboliții lor sunt excretați prin rinichi. Alcalinizarea urinei favorizează eliminarea lor.

Unele sulfonamide care nu sunt absorbite în tractul gastrointestinal sunt excretate prin fecale. Cantități nesemnificative pot fi eliminate prin lapte, salivă, bilă și secreții prostatice.

Au un timp de înjumătățire relativ lung, atribuit procentului ridicat de legare de albumină în sânge și posibilei reabsorbții pe care o pot suferi în tubul renal distal.

Trimetoprimul are caracteristici farmacocinetice similare cu sulfonamidele.

Reacții adverse

Frecvența ridicată a reacțiilor adverse a redus utilizarea sulfonamidelor în comparație cu utilizarea altor antibiotice mai noi și mai sigure.

- **Tulburări ale tractului urinar (cele mai - frecvente)** : cristalurie, hematurie și chiar obstrucție din cauza precipitării sulfonamidelor în glomerul sau tub, mai ales dacă pH-ul este acid (mai frecvent cu sulfadiazina). Această reacție este redusă dacă animalul bea multă apă.
- Alterări hematologice: hipoprotrombinemia, leucopenia, anemia.
- Reacțiile de hipersensibilitate (alergii) pot apărea după injectare, inhalare, ingerare sau contact cu pielea. Într-un procent mic (0,25%), pot apărea reacții idiosincratice, care la câini se manifestă sub formă de febră, artropatie, hepatopatie, erupții cutanate sau keratoconjunctivită sicca.

Rasele la care s-au observat cele mai multe reacții de hipersensibilitate sunt Rottweilerii și Doberman Pinscherii. Prin urmare, administrarea la acești câini trebuie evitată.

- Administrarea de sulfadiazină sau sulfametoxazol a fost asociată cu apariția hipotiroidismului reversibil la câini atunci când tratamentul este prelungit.

Interacțiuni și contraindicații

- Există un efect sinergic între sulfonamide și trimetoprim. Activitatea antibacteriană este semnificativ crescută, motiv pentru care acestea sunt adesea comercializate împreună.
- Sulfonamidele sporesc efectul anticoagulantelor orale și al agenților hipoglicemianti (metotrexat, diuretice tiazidice, fenitoină și uricozurice).
- Acțiunea sulfonamidelor este potențată de indometacin, fenilbutazonă, salicilați și probenecid.

Contraindicații:

Acestea nu trebuie administrate în ultimele - etape ale sarcinii și în primele luni de viață, deoarece concurează cu bilirubina în legarea acesteia de albumină și, prin urmare, pot provoca hiperbilirubinemie.

Administrarea sa nu este recomandată la femelele care alăptează la sân .

Spectrul de acțiune

următor prezintă microorganismele sensibile la sulfonamide.

Tabelul 1. Sensibilitate la sulfonamide.

Acestea prezintă o sensibilitate ridicată		Acestea prezintă o sensibilitate moderată

• *Proteus* spp.
• *Salmonella* spp.
• *Shigella* spp.
• *Haemophilus influenzae*
• *Escherichia coli*
• Speciile *de Bacillus*
• *Brucella* spp.
• *Erysipelothrix rhusiopathiae*
	• *Listeria monocytogenes*
	• *Nocardia* spp.
	• *Streptococcus* spp.
	• *Chlamydia* spp.
	• *Chlamydophila* spp.
	• *Coccidia* spp.
	• *Pneumocystis carinii*
	• *Cryptosporidium* spp.
		• Stati lococos și enterobacterii.
		• Alte bacterii aerobe gram-negative includ:
		  • *Actinobacillus* spp.
		  • *Haemophilus* spp.
		  • *Histophilus* spp.
		  • *Pasteurella* spp.
		  • *Pseudomonas* spp.

Sulfonamidele în combinație cu trimetoprim au activitate antibacteriană cu spectru larg, acoperind bacteriile Gram-pozitive și Gram-negative. De asemenea, sunt eficiente împotriva fungilor și protozoarelor precum *Chlamydia* spp., *Plasmodium* spp., *Toxoplasma* spp. și *Paracoccidioides brasiliensis.*

Nu au activitate împotriva bacteriilor anaerobe.

Rezistența bacteriană

Rezistența la sulfonamide este destul de frecventă și este de obicei o rezistență încrucișată între membrii grupului. Poate apărea în următoarele moduri:

- Din cauza unei mutații cromozomiale spontane și cauza:
  - o supraproducție de PABA de către bacterii, care ar concura cu antibioticul pentru legarea la enzima dihidropteroat sintază,
  - o modificare a enzimei menționate anterior, care ar duce la pierderea afinității enzimei pentru antibiotic.
- Prin conjugare bacteriană: transferul plasmidelor cu gene de rezistență de la o bacterie la alta.

Rezistența la trimetoprim poate apărea și din cauza variațiilor dihidrofolat reductazei, care determină o afinitate mai mică a acestei enzime pentru medicament.

Rezistența la sulfonamidele combinate cu trimetoprim este mai puțin frecventă decât la fiecare medicament în parte.

Aplicații terapeutice:

Din cauza *reacțiilor* adverse și a creșterii rezistenței bacteriene, sulfonamidele nu sunt de obicei un tratament de primă linie ca agenți singulari. Atunci când sunt combinate cu trimetoprim, activitatea lor antibacteriană crește și acesta este modul în care sunt utilizate de obicei.

La animalele mici, combinația de sulfamide cu trimetoprim poate fi utilizată pentru tratarea infecțiilor respiratorii, cutanate, urinare și gastrointestinale cauzate de bacterii sensibile. De asemenea, este utilizată pentru tratarea noocardiozei (ca unul dintre tratamentele de elecție), meningitei și prostatitei.

Sulfasalazina este recomandată pentru tratamentul - colitei cronice.

Sulfonamidele sunt mai frecvent utilizate la animalele de producție, în special în tratamentul infecțiilor respiratorii , colitei, difteriei și coccidiozei.

Forme farmaceutice și protocol terapeutic

Utilizare	Ingredient activ și formă farmaceutică	Calea de administrare	Doza recomandată și frecvența de administrare	Durata tratamentului
Medic veterinar	**Sulfadiazină + T** [1] Soluție injectabilă	SC	25 mg/kg la fiecare 24 de ore.	7 zile. În unele infecții precum piodermia, durata poate fi mai mare de 1 lună, până la remisia totală a bolii.
	Sulfadimetoxină Soluție orală	VO	50 mg/kg la fiecare 12 ore. Se administrează în apa de băut sau lapte.	7 zile.
	Sulfametoxipiridazină Soluție injectabilă	IV [2], IM, SC	Doza de încărcare: 40 mg/kg în prima zi. Doză de întreținere: 20 mg/kg fiecare 12 ore la câini și la fiecare 24 de ore la pisici.	Pentru maximum 5 zile.

Utilizare	Ingredient activ și formă farmaceutică	Calea de administrare	Doza recomandată și frecvența de administrare	Durata tratamentului
Om [3]	**Sulfadiazină** Cremă	De actualitate	Aplicați de 1-2 ori pe zi.	Până la vindecarea leziunilor cutanate.
	Sulfadiazină Tablete	VO	50 mg/kg la fiecare 12 ore.	7 zile.
	Sulfametoxazol + T [1] Suspensie orală Tablete	VO	15 mg/kg la fiecare 12 ore.	7 zile, dar în funcție de infecție poate dura 2-3 săptămâni.
	Sulfametoxazol + T [1] Soluție injectabilă	IV [2]	25 mg/kg la fiecare 12 ore.	
	Sulfasalazină Tablete	VO	Câine: 20-50 mg/kg de 2-3 ori pe zi (se recomandă 3 ori pe zi). Pisică: 10-20 mg/kg de 1-3 ori pe zi (se recomandă o dată pe zi).	Câine: 7 zile, dar în funcție de infecție poate fi mai lung 2-4 săptămâni. Pisici: 7-10 zile.

[1] T: trimetoprim.

[2] Administrarea intravenoasă este rezervată infecțiilor severe. Durata tratamentului va depinde de tipul de infecție și de sensibilitatea agentului patogen. A se evita la animalele cu insuficiență hepatică.

[3] Sunt incluse doar medicamentele de uz uman care nu sunt enumerate la categoria medicamente veterinare. Consultați Capitolul 2 pentru instrucțiuni de utilizare.

Combinația de sulfamidă și trimetoprim are întotdeauna același raport, 5:1.

9

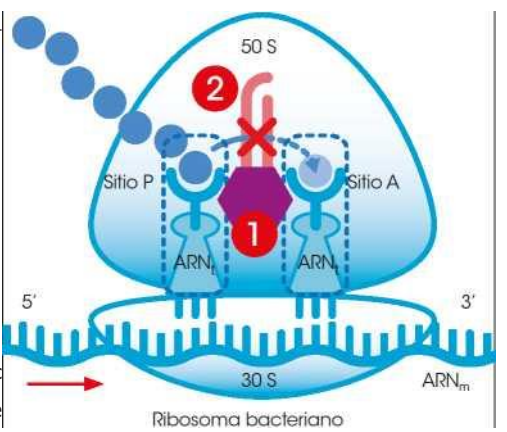
Cloramfenicol și metronidazol

Cloramfenicol

Cloramfenicolul este un derivat al acidului dicloroacetic care aparține grupei fenicolului. A fost izolat pentru prima dată în 1947 dintr-o tulpină de *Streptomyces venezuelae*.

Este un antibiotic cu spectru larg, cu o capacitate intensă de penetrare în țesuturi, ceea ce îl face o alternativă interesantă în anumite infecții.

Figura 1. Mecanismo de acción del cloranfenicol.



1. El cloranfenicol se fija de forma reversible a la subunidad 50 S del ribosoma bacteriano. Este sitio de unión se superpone con el de los macrólidos y las lincosamidas.

Mecanismul de acțiune

Cloramfenicolul acționează în principal ca agent bacteriostatic la concentrații terapeutice. Împotriva unor microorganisme mai sensibile *(Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae),* Acționează ca bactericid în concentrații mari.

Se leagă reversibil de subunitatea 50S a ribozomului bacterian, blocând formarea legăturilor peptidice prin inhibarea peptidil transferazei. Prin urmare, prin prevenirea transpeptidării, sinteza proteinelor bacteriene este inhibată (Fig. 1).

Cloramfenicolul acționează și asupra celulelor măduvei

osoase la mamifere prin inhibarea sintezei proteinelor mitocondriale.

2. Inhibă enzima peptidil-transferaza și blochează formarea legăturilor peptid

i
d
i
c
e
.

Farmacocinetică

1. Administrare și absorbție

- Administrare orală și topică.
- Absorbție rapidă în tractul gastrointestinal superior. De asemenea, se absoarbe cu alimente sau medicamente care protejează intestinul.
- Dacă este sub formă de ester de cloramfenicol, disponibilitatea sa este întârziată.

2. Distribuție

- Acumularea în țesuturi și generarea de deșeuri.
- Traversează barierele hematoencefalică și placentară.
- Volumul de distribuție și respectiv timpul de înjumătățire:
  - Câine: 1,6-1,8 l/kg și 1,1-5 ore.
  - Pisică: 2,4 l/kg și 4-8 ore.
- 30-60% din cloramfenicol se leagă de proteinele plasmatice (albumină).

3. Metabolism și excreție

- Metabolismul hepatic.
- Excreție renală și mamară.

Reacții adverse

- Scăderea activității hematopoietice în măduva osoasă:
  - mielodepresie dependentă de doză și reversibilă.
  - anemia aplastică independentă de doză și ireversibil.
- Tulburări gastrointestinale (administrare orală). Aceasta este cea mai frecventă reacție adversă (47% la câini):
  - Greață, vărsături, diaree, pierderea poftei de mâncare, scăderea greutății corporale etc.
- Letargie, amețeli.
- Creșterea enzimelor hepatice și anemie.
- Anorexie și depresie la pisicile tratate mai mult de o săptămână:
  - În general, pisicile sunt mai sensibile la reacțiile adverse ale cloramfenicolului, probabil pentru că are un timp de înjumătățire lung.
  - Pisicile expuse la doze mari pentru perioade lungi de timp trebuie monitorizate.
- Dacă se administrează topic:
  - Proces de vindecare întârziat.
  - Reacții cutanate.

Interacțiuni și contraindicații

- Cloramfenicolul este un inhibitor al sistemului microsomal hepatic, astfel încât administrarea sa crește durata efectului altor medicamente care sunt, de asemenea, metabolizate în ficat, de exemplu:
  - Antianemice (fier, acid folic, vitamina B12).
  - Analgezice (acid acetilsalicilic și alți salicilați).
  - Anestezice (lidocaină, ketamină, propofol).
  - Benzodiazepine (midazolam).
  - Barbiturice (pentobarbital și fenobarbital; acesta din urmă, la rândul său, poate reduce nivelurile sanguine de cloramfenicol).
  - Opiacee.
  - Anticoagulante orale.
  - Ciclofosfamidă și alte medicamente mielosupresoare.
- Cloramfenicolul reduce activitatea macrolidelor și lincosamidelor, deoarece acestea concurează pentru același situs de legare pe ribozomul bacterian.
- Antagonizează acțiunea antibacteriană a penicilinelor , cefalosporinelor și aminoglicozidelor.

- Cimetidina reduce metabolismul cloramfenicolului și crește concentrațiile acestuia în sânge.
- Rifampicina scade concentrațiile serice de cloramfenicol.
- Fenobarbital (vezi mai sus).

Este contraindicat la animalele cu insuficiență hepatică sau renală, deoarece ar putea apărea o acumulare a medicamentului în sânge.

Spectrul de acțiune

Cloramfenicolul este un antibiotic cu spectru larg care acționează în principal ca agent bacteriostatic la concentrații terapeutice, deși acționează ca bactericid la concentrații mari împotriva *Streptococcus pneumoniae și Haemophilus influenzae.*

Cu toate acestea, *Enterococcus faecalis* prezintă rezistență la cloramfenicol la câini.

Aplicații terapeutice:

Cloramfenicolul este un antibiotic cu spectru larg utilizat ca alternativă la alte antibiotice pentru tratarea diferitelor infecții la animalele mici, deoarece nu este prescris ca tratament de primă linie (vezi reacții adverse). Principalele indicații sunt:

- Infecții oculare bacteriene non-purulente - (conjunctivită, blefarită, keratoconjunctivită sau keratită).
- Otită medie și internă.
- Infecții ale pielii (pododermatită, infecții dermice, răni sau ulcere).
- Salmoneloză rezistentă la alte antibiotice.
- Infecții ale sistemului nervos central (meningită bacteriană, abcese cerebrale).
- Infecții ale tractului urinar.
- Mastită.

Forme farmaceutice și protocol terapeutic

Utilizare	Forme farmaceutice	Calea de administrare	Doza recomandată și frecvența de administrare	Durata tratamentului
Medic veterinar	Soluție pentru piele	De actualitate	1-3 aplicări/zi.	Maxim 10 zile pentru câini și 7 zile pentru pisici.
	Picături pentru ochi	Oftalmic	2-3 picături la fiecare 6-12 ore.	
	Tablete [1]	Oral	Câini: 40-50 mg/kg, la fiecare 8 ore. Pisici: 10-20 mg/kg, la fiecare 12 ore.	
	Injectabile [1]	IV, IM, SC		
Om [2]	Unguent	De actualitate	1-3 aplicări/zi.	
		Oftalmic	1 aplicare la fiecare 3 ore (primele 48 de ore), la fiecare 8 ore pentru restul tratamentului.	

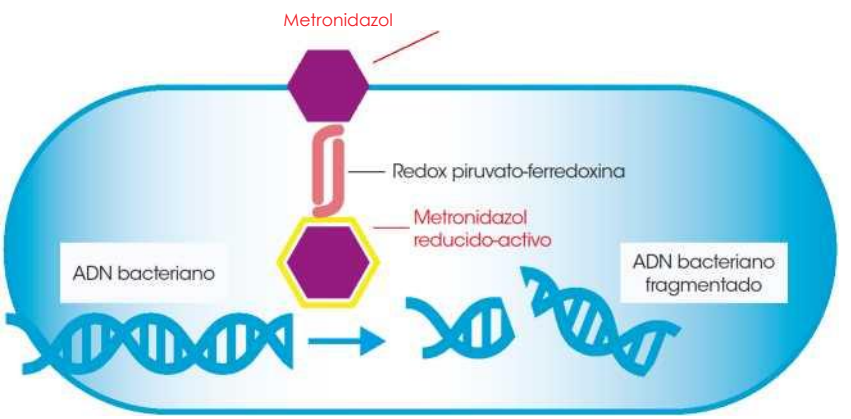
[1] Prezentările veterinare nu sunt comercializate în Spania, dar sunt disponibile în alte țări.
[2] Sunt incluse doar medicamentele de uz uman care nu sunt enumerate la categoria medicamente veterinare. Consultați Capitolul 2 pentru instrucțiuni de utilizare.

Metronidazolul este un derivat al seriei nitroimidazolilor (descoperită în 1950). Acest medicament are activitate antiprotozoară și antibacteriană și s-a dovedit a fi benefic și în tratamentul bolilor inflamatorii intestinale datorită activității sale inhibitorii asupra celulelor imune.

Nu trebuie utilizat la femele în prima treime a gestației sau la femele care alăptează.

Mecanismul de acțiune

Figura 2. Mecanismul de acțiune al metronidazolului.



Celulă bacteriană

Metronidazolul este un promedicament absorbit de microorganismele anaerobe, unde este transformat în molecula activă prin acțiunea enzimei redox piruvat-feredoxină. Această enzimă activează metronidazolul prin reducerea grupării sale nitro. Odată activă, aceasta rupe lanțurile de ADN bacterian, provocând pierderea funcției. În plus, inhibă activitatea enzimei dezoxiribonuclează 1, care catalizează repararea ADN-ului.

Farmacocinetică

1. Administrare și absorbție

- Administrare orală.
- Absorbție rapidă, dar cu biodisponibilitate foarte variabilă; pentru câini este de 59-100%, iar pentru pisici de 28-90%.

2. Distribuție

- Acumularea în țesuturi și generarea de deșeuri.
- Traversează bariera hematoencefalică și placentară.
- Volumul de distribuție și durata medie de viață (respectiv):
  - Câine: 1,6-1,8 l/kg și 1,1-5 ore.
  - Pisică: 2,4 l/kg și 4-8 ore.
- 30-60% din metronidazol se leagă de proteinele plasmatice (albumină).

3. Metabolism și excreție

- Metabolismul hepatic are loc prin reacții de oxidare și conjugare cu acid glucuronic (80%). Unii metaboliți sunt activi.
- Excreţie:
  - Renal (metronidazol și metaboliții săi).
  - Mamar (metronidazol).
- Timpul de înjumătățire este de 4,5 ore la câini și de 5-6 ore la pisici.

Reacții adverse

- Tulburări digestive:
  - Sunt cele mai frecvente.
  - Anorexie, greață, vărsături și diaree.
- Tulburări neurologice:
  - Ei sunt cei mai serioși.
  - Slăbiciune, nistagmus și ataxie, în special la doze mai mari.
- Neutropenie.
- Hepatotoxicitate.
- Activitate carcinogenă, mutagenă și teratogenă: demonstrată în teste experimentale pe animale și in vitro .

Interacțiuni și contraindicații

Metronidazolul reduce metabolismul și, prin urmare, determină o creștere a nivelului sanguin al:

- Ciclosporină.
- 5-Fluorouracil.
- Warfarină.

Cimetidina reduce metabolismul metronidazolului, crescând astfel concentrația acestuia în sânge. În schimb, fenobarbitalul crește acest metabolism, reducând în consecință concentrația de metronidazol în sânge.

Este contraindicat la femelele gestante în

prima treime a gestației și la femelele care alăptează.

Spectrul de acțiune

- **Protozoare.** Este activ în principal împotriva: *Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis* și *Giardia lamblia.*
- **Bacterii** . Este bactericid împotriva majorității bacteriilor Gram-negative și a multor bacterii Gram-pozitive anaerobe. Activitatea sa împotriva Bacteroides *spp* ., *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp. și *Peptostreptococcus* spp. este deosebit de remarcabilă.

Unele tulpini de *C. difficile* pot fi rezistente. Helicobacter *pylori* de origine umană nu este de obicei sensibil, dar sensibilitatea speciilor de *Helicobacter* de origine animală nu este suficient documentată.

Aplicații terapeutice

- În ceea ce privește aplicațiile sale antiparazitare, este utilizat în principal în tratamentul giardiozei, tricomoniazei și amebiazei.
- Metronidazolul, în general, poate fi utilizat pentru tratamentul infecțiilor cauzate de bacterii anaerobe, în special în pleuropneumonie și abcese pulmonare cauzate de *Bacteroides fragilis rezistent la penicilină* și în enterocolita clostridială.
- De asemenea, prezintă o oarecare eficacitate în tratamentul bolilor inflamatorii intestinale, prin inhibarea aderenței celulare a leucocitelor.

Forme farmaceutice și protocol terapeutic

Utilizare	Forme farmaceutice	Calea de administrare	Doza recomandată și frecvența de administrare	Durata tratamentului
Medic veterinar	Comprimate filmate	Oral	10-15 mg/kg la fiecare 8-12 ore.	5-10 zile.
Om [1]	Suspensie Capsule	Oral	10-15 mg/kg la fiecare 8-12 ore.	5-10 zile.
	Injectabile Soluție perfuzabilă	IV.	10-15 mg/kg la fiecare 12 ore.	5 zile.

[1] Sunt prezentate doar medicamentele de uz uman care nu sunt enumerate în secțiunea de medicamente veterinare. Consultați Capitolul 2 pentru instrucțiuni de utilizare.

Aceste tratamente se referă doar la utilizarea sa ca agent antibacterian. În infecțiile severe, a fost descrisă utilizarea unor doze mai mari, de 25 mg/kg la fiecare 12 ore; aceasta este o doză care nu trebuie depășită, deoarece crește riscul de neurotoxicitate.

10 Lincosamide: lincomicină și clindamicină

Lincosamide

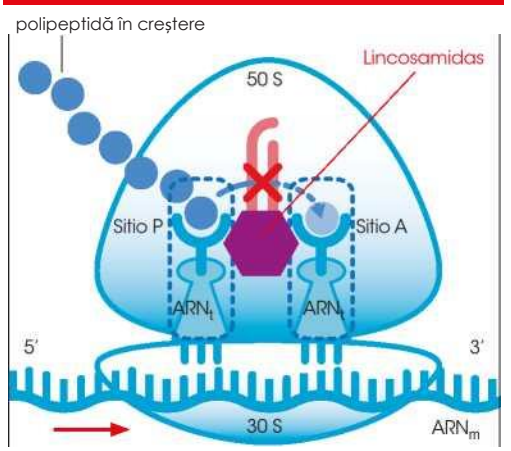
Lincosamidele (**lincomicina** și **clindamicina**) sunt în general antibiotice bacteriostatice, deși pot fi bactericide în funcție de concentrația lor și de microorganismul pe care îl vizează. Acestea inhibă sinteza proteinelor bacteriene prin prevenirea transpeptidării.

Clindamicina este de 2-4 ori mai puternică decât lincomicina.

Mecanismul de acțiune

Lincosamidele se leagă reversibil de subunitatea 50S a ribozomului bacterian (Fig. 1). Acest situs de legare se suprapune cu cel al macrolidelor și cloramfenicolului. Acestea inhibă activitatea peptidiltransferazei și, prin urmare, transpeptidarea.

Figura 1. Mecanismul de acțiune al lincosamidelor.



Ribozomul bacterian

Lincosamidele se leagă de subunitatea ribozomală 50S și inhibă formarea legăturilor peptidice.

Lincosamidele acționează în principal asupra bacteriilor gram-pozitive.

Farmacocinetică

1. Administrare și absorbție

- În general, lincosamidele sunt bine absorbite atunci când sunt administrate sub formă de săruri.
- Nu trebuie administrat cu alimente , deoarece alimentele interferează cu absorbția sa.
- Clindamicina are o absorbție orală mai bună decât lincomicina, o activitate antimicrobiană mai mare și o toxicitate mai mică.

2. Distribuție

Au un volum mare de distribuție. Traversează bariera placentară , dar nu ajung la SNC.

Acestea tind să se acumuleze în oase și în lichidele pleural, peritoneal și sinovial.

3. Metabolism și excreție

Acestea sunt metabolizate în ficat, așa că concentrații mari se găsesc în bilă.

Acestea sunt excretate în principal pe cale biliară. Aproximativ 30% din doză este excretată în urină și

aproximativ 14% sunt excretate prin fecale. De asemenea, sunt excretate în lapte.

Aceste ajutoare digestive pot reduce absorbția intestinală a lincosamidelor. Acestea trebuie administrate cu cel puțin două ore înainte de lincosamide.

Reacții adverse

Lincosamidele pot provoca blocaj neuromuscular .

Celelalte reacții adverse depind de calea de administrare:

- **Administrare orală:** diaree, vărsături, letargie și suprainfecții . La pisici, pot apărea esofagită și stenoză după administrarea de capsule de clindamicină (în special după doze mari utilizate pentru tratamentul toxoplasmozei).
- **Cale intramusculară:** durere și iritație locală.

Interacțiuni și contraindicații

- Lincosamidele au efecte antagoniste cu cloramfenicolul și macrolidele, din cauza competiției pentru situsul de legare (subunitatea ribozomului 50S).
- Utilizarea simultană cu aminoglicozide (de exemplu, gentamicina) pot provoca insuficiență renală acută.
- Clindamicina poate reduce nivelurile de ciclosporină (un imunosupresor), cu riscul aferent de reducere a activității. În plus , clindamicina are activitate intrinsecă de blocare neuromusculară , așadar trebuie utilizată cu precauție împreună cu alți - agenți blocanți neuromusculari (anestezice) pentru a evita un efect sinergic.
- Săruri și hidroxizi de aluminiu, caolin și complex de silicat de aluminiu și magneziu

Contraindicații:

La animalele cu probleme renale sau hepatice, trebuie efectuate analize de sânge în timpul tratamentului cu doze mari de clindamicină.

Nu se recomandă utilizarea clindamicinei la cățeii care alăptează.

Spectrul de acțiune

Bacterii Gram-pozitive și micoplasme . *Activ* în special împotriva streptococilor și stafilococilor. De asemenea, activ împotriva microorganismelor anaerobe.

Bacteriile aerobe Gram-negative nu sunt sensibile la lincosamide.

Rezistența bacteriană

Cel mai frecvent mecanism de rezistență este prin mutații cromozomiale, deși rezistența la lincomicină se datorează de obicei factorilor plasmidici, gene care codifică metilaze și modifică situsul de legare a ribozomilor.

Rezistența încrucișată există adesea între lincomicină, clindamicină, macrolide și cloramfenicol.

Aplicații terapeutice

Aplicații terapeutice ale lincomicinei:

- La câini:
  - Colibaciloză (cauzată de *E. coli).*
  - Pneumonie (cauzată de *Pasteurella* spp. , *Bordetella bronchiseptica, Klebsiella pneumoniae* sau *Mycoplasma* spp .),
  - Altele: micoplasmoză, pasteureloză, amigdalită, metrită și infecții ale pielii.
- La pisici: rinotraheită felină, pneumonie.

Aplicații terapeutice ale clindamicinei:

- Plăgi infectate, abcese și infecții ale cavității bucale sau ale dinților cauzate de: *Staphylococcus, Streptococcus, Bacteroides, Fusobacterium necrophorum sau Clostridium perfringens.*
- Piodermie superficială.
- Osteomielită (cauzată de *Staphylococcus aureus*).
- Infecții cu protozoare cauzate de *Neos pora* spp. , *Hepatozoon* spp. , *Babesia* spp. și *Toxoplasma* spp.

Forme farmaceutice și protocol terapeutic

Utilizare	Ingredient activ și formă farmaceutică	Calea de administrare	Doza recomandată și frecvența de administrare	Durata tratamentului
Medic veterinar	**Lincomicină** Soluție injectabilă	IM	5-10 mg/kg greutate corporală, intramuscular, la fiecare 12 ore.	4-7 zile.
		IV lent (cu soluție salină sau de glucoză) la 5%)	11-22 mg/kg greutate corporală, prin injecție intravenoasă lentă, la fiecare 12-24 h, diluat în soluție de glucoză 5% sau soluție	
	Clindamicină Tablete Capsule Soluție orală	Oral	În plăgi infectate, abcese și infecții ale cavității orale/dentare, piodermie superficială: 11 mg/kg greutate corporală, la fiecare 24 de ore sau 5,5 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore.	7-10 zile. În cazurile de piodermie, tratamentul se menține timp de 21 de zile. Întrerupeți tratamentul dacă nu se observă nicio îmbunătățire în 4 zile.
			În osteomielită: 11 mg/kg greutate corporală, administrare orală, la fiecare 12 ore.	Timp de 28 de zile. Întrerupeți tratamentul dacă nu se observă nicio îmbunătățire în 14 zile.

Utilizare	Ingredient activ și formă farmaceutică	Calea de administrare	Doza recomandată și frecvența de administrare	Durata tratamentului
Om [1]	**Lincomicină** Capsule	Oral	10-20 mg/kg greutate corporală, administrare orală, la fiecare 12-24 ore.	Administrați pe stomacul gol. 7-10 zile.
	Clindamicină Cremă vaginală	Vaginal	5 g, vaginal (cu ajutorul aplicatorului), la fiecare 24 de ore.	De la 3 la 7 zile consecutive.
	Clindamicină Gel, soluție, emulsie cutanată	De actualitate	Aplicați un strat subțire de 1-2 ori, la fiecare 24 de ore.	În funcție de evoluția clinică, tratamentul poate fi aplicat timp de 2-6 săptămâni.
	Clindamicină Soluție injectabilă	IM	5-11 mg/kg greutate corporală, intramuscular, la fiecare 12-24 ore.	4-7 zile.

[1] Sunt prezentate doar medicamentele de uz uman care nu sunt enumerate în lista medicamentelor veterinare. Consultați capitolul 2 pentru instrucțiuni de utilizare.

Caz clinic

Recenzie

O pisică European Shorthair, în vârstă de 2 ani, necastrată, cu o greutate de 5 kg, este prezentată la clinică.

Anamneză

Inflamația zonei ventrale a ramului mandibular drept se detectează cu durere, miros neplăcut și pierderea poftei de mâncare cu o durată de 3 zile.

Proprietarul spune că de obicei îl recompensează cu resturi de la mâncare și oase de pui.

Examen fizic

În zona ventrală a maxilarului drept se observă o masă de aproximativ 2 cm în diametru, de consistență dură, dar compresibilă, fierbinte la atingere și care provoacă durere animalului.

Se efectuează un examen intraoral, după sedarea pacientului cu dexmedetomidină (10 pg/kg) și butorfanol (0,3 mg/kg) IM, în care se detectează afectarea ultimului molar al ramului mandibular drept și halitoză intensă.

Teste suplimentare

Se efectuează un studiu hematologic care evidențiază leucocitoză marcată.

Diagnostice prezumtive

- Abces secundar bolii parodontale.
- Corp străin.

Diagnosticul definitiv este un abces submandibular secundar unui corp străin.

Tratament

- Cauza principală a fost tratată prin spălare și plasarea unui dren în abces cu soluție de clorhexidină diluată la 50% cu ser fiziologic.
- Administrarea orală de **clindamicină în soluție orală, în doză de 55 mg/zi, timp de o săptămână** . Clindamicina este eficientă împotriva cocilor aerobi, principalii microorganisme care cauzează acest tip de leziune.

11 Antibióticos polipeptídicos

Antibiotice polipeptidice

Cele mai frecvent utilizate antibiotice polipeptidice în terapie sunt **polimixinele** și **bacitracina** . Aceste antibiotice au fost descoperite în anii 1940, dar utilizarea lor a fost relegată la un rol secundar din cauza profilului lor de siguranță slab. Răspândirea tulpinilor de bacili Gram-negativi multirezistenți în ultimul deceniu a stârnit un interes reînnoit pentru aceste antimicrobiene, care își păstrează încă activitatea împotriva acestor microorganisme.

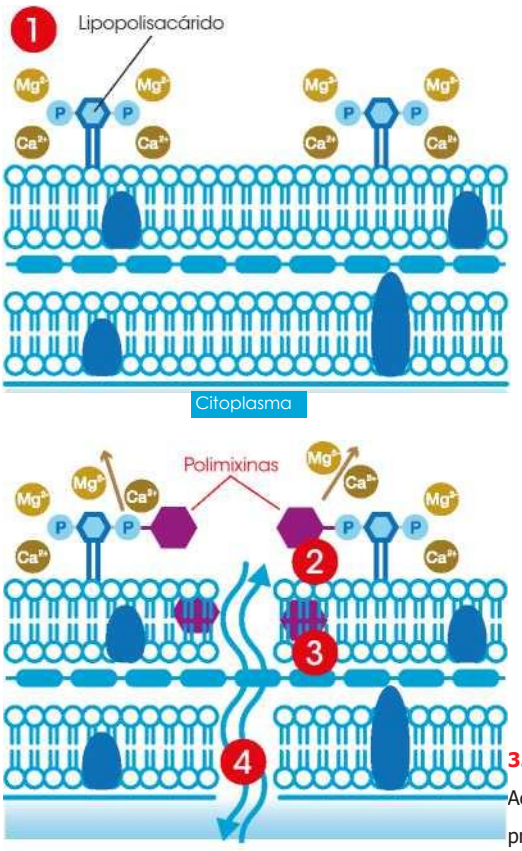
Polimixine

Polimixinele sunt decapeptide ciclice cationice, ramificate, obținute ca produse de sinteză din diverse specii de *Paenibacillus (Bacillus) polymyxa.* Polimixinele sunt bactericide și acționează ca surfactanți cationici. Există cinci tipuri diferite de polimixine: A, B, C, D și E, dar numai **polimixina E (colistina)** și **polimixina B** sunt utilizate clinic. Există două forme comerciale de colistină: sulfatul de colistină, care este mai puternic și mai toxic și este restricționat la administrare topică și orală (deoarece nu se absoarbe), și colistimetatul de sodiu (numit și metansulfit de colistină, colistimetansulfit pentasodic sau sulfonilmetat de colistină), care este mai puțin toxic. Dozele sunt indicate în unități internaționale (UI): 10 UI de polimixină B reprezintă 1 pg, iar 10 UI de polimixină E reprezintă 0,5 pg.

Mecanismul de acțiune

Polimixinele sunt bactericide și acționează ca surfactanți cationici. Acestea generează o modificare structurală a membranei citoplasmatice care provoacă liza bacteriană prin pierderea rezistenței osmotice (Fig. 1).

Figura 1. Mecanismul de acțiune al polimixinelor.



Membrană externă (gram-negativă)

Spațiul periplasmic

Membrană plasmatică

1. Membrană celulară intactă și stabilă a bacteriilor gram-negative.
2. Polimixinele se leagă prin atracție electrostatică de grupările fosfat ale lipopolisacharidelor (LPS) din membrana celulară.
3. Această legare provoacă deplasarea cationilor divalenți (săgeți maro) care stabilizează LPS-ul și inserția polimixinelor în membrana externă.
4. Odată ce polimixina este introdusă, aceasta generează o modificare structurală a membranei citoplasmatice care provoacă liza bacteriană prin pierderea rezistenței osmotice (săgeți albastre).

Farmacocinetică

1. Administrare și absorbție

Polimixinele nu sunt absorbite în tractul gastro-intestinal.

- Sulfat de colistină: administrare intramusculară sau intravenoasă.
- Polimixină B: utilizare topică limitată din cauza - toxicității sale sistemice.

2. Distribuție

Concentrația plasmatică maximă este atinsă la 1 oră după administrare. Polimixinele se leagă moderat de proteinele plasmatice , dar se acumulează în țesutul muscular. Prin urmare, administrarea cronică are ca rezultat reziduuri persistente de medicament.

3. Metabolism și excreție

Acestea sunt excretate lent nemodificate în urină, în principal prin filtrare glomerulară. Eliminarea lor este cea mai lentă în primele 12 ore și apoi crește, terminând la 24-48 de ore, astfel încât se pot acumula dacă este prezentă insuficiență renală.

Reacții adverse

- **Indiferent dacă sunt administrate oral sau topic** : polimixinele sunt bine tolerate. Dermatita de contact este mai puțin frecventă, iar toxicitatea sistemică după aplicarea topică este foarte rară .
- **Administrare parenterală** : poate provoca nefrotoxicitate , neurotoxicitate și efecte de blocare neuromusculară.

Aplicarea oftalmică a polimixinei B a fost asociată cu reacții anafilactice la pisici.

Interacțiuni și contraindicații

Colistină (deoarece este singura polimixină administrată sistemic):

- Este sinergic *in vivo* cu rifampicina sau ceftazidima împotriva *Pseudomonas aeruginosa* multirezistent .
- Interacționează cu medicamente miorelaxante (tubocurarină, suxametoniu, pancuroniu, galamină): blocarea neuromusculară este potențată, ceea ce prezintă risc de paralizie respiratorie.
- Interacționează cu aminoglicozidele și levamisolul: efectele neurotoxice sunt potențate (cu posibilitatea apariției apneei), precum și nefrotoxicitatea. Interacționează cu cefalosporinele: nefrotoxicitatea polimixinelor este crescută.
- Efectele sulfatului de colistină pot fi antagonizate de cationi binari (fier, calciu, magneziu), de acizii grași nesaturați și de polifosfați .

Contraindicații:

Nu se administrează parenteral la animale - cu insuficiență renală.

Nu se administrează simultan cu medicamente nefrotoxice.

Spectrul de acțiune

Acestea acționează exclusiv asupra bacteriilor Gram-negative, inclusiv *P. aeruginosa. Serratia* spp. *, Proteus* spp. și *Providencia spp.* sunt de obicei rezistente . Nu sunt active împotriva *Neisseria.* spp., bacterii gram-pozitive, anaerobe și fungi.

Rezistența bacteriană

Rezistența poate fi genetică sau adaptivă:

- Rezistența genetică: este independentă de - expunerea anterioară la polimixine. Mecanismele care stau la baza acesteia implică modificări ale - compoziției fosfolipidice a lipopolisacharidelor, ceea ce face ca afinitatea acestora să fie mai mică pentru antibiotic.
- Rezistență adaptativă: dezvoltarea rezistenței la colistină este rară, dar poate apărea la *P. aeruginosa.* Rezistența dobândită la polimixina B este, de asemenea, mai puțin frecventă, probabil datorită - utilizării sale limitate în ultimele decenii . Există rezistență încrucișată între polimixina B și colistină, dar nu și cu alte antibiotice.

Aplicații terapeutice

Sulfatul de colistină și polimixina B sunt utilizate topic la câini și pisici pentru tratamentul conjunctivitei bacteriene purulente, keratitei, otitei externe și altor infecții cutanate cauzate de bacterii gram-negative.

Sistemic, principala sa limitare este nefrotoxicitatea, deși colistimetatul de sodiu, cu un profil de siguranță mai bun, a fost utilizat în ultimul deceniu ca terapie de salvare pentru infecțiile cauzate de bacterii Gram-negative multirezistente, majoritatea rămânând sensibile la polimixine. La câini și pisici, polimixina B ar putea fi un potențial tratament pentru sepsisul bacterian Gram-negativ.

Forme farmaceutice și protocol terapeutic

Utilizare	Ingredient activ și formă farmaceutică	Calea de administrare	Doza recomandată și frecvența de administrare	Durata tratamentului
Medic veterinar	Sulfat **de polimixină B2** Picături pentru urechi Suspensie cutanată	Otic De actualitate	Otic: 3-5 picături, la fiecare 12 ore. Topic: cantitate suficientă pentru a acoperi întreaga zonă afectată și împrejurimile acesteia, la fiecare 12 ore.	7-14 zile.
	Colistină (sulfat)	Intramuscular, de preferință în mușchii gâtului	25.000-37.500 UI/kg, intramuscular, la fiecare 12 ore.	5 zile.
Om [1]	**Polimixină B** Picături pentru ochi	Ocular [3]	1 sau 2 picături în ochiul/ochii afectat(i), la fiecare 2-4 ore. Ulterior, instilați 1 sau 2 picături, la fiecare	Între 7-14 zile, până la vindecarea infecției.
	Colismetat de sodiu Pulbere pentru soluție injectabilă și perfuzabilă Soluție injectabilă	Intravenos	Câini: 12.500 UI/kg, intravenos, la fiecare 12 ore	Până la rezolvarea procesului, în cazul infecțiilor grave la pacienții cu opțiuni de tratament limitate.

[1] Sunt incluse doar medicamentele de uz uman care nu sunt enumerate la categoria medicamente veterinare. Consultați Capitolul 2 pentru instrucțiuni de utilizare.
[2] În combinație cu miconazol și prednisolon.
[3] În combinație cu neomicină și gramicidină.

Bacitracină

Bacitracina este un antibiotic polipeptidic bactericid produs de tulpini de *Bacillus subtilis*. Există trei tipuri: bacitracina A (cea mai importantă), B și C.

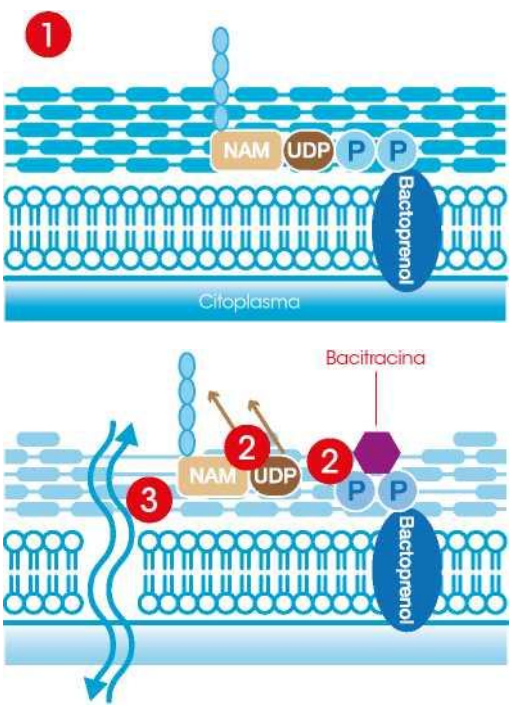
Mecanismul de acțiune

Bacitracina inhibă sinteza peretelui celular bacterian, obținând un efect bactericid.

Monomerii NAM-UDP (acid N-acetilmuramic-uridin difosfat) și NAG-UDP (N-acetilglucozamină-uridin difosfat) alcătuiesc lanțurile formatoare de dizaharide peptidoglicanice (mureină).

Bacitracina acționează asupra fosfatului de bactoprenol, compusul responsabil pentru transportul... Monomerii NAM-UDP și NAG-UDP sunt localizați de-a lungul membranei bacteriene. Bacitracina se leagă de gruparea fosfat a bactoprenolului și previne defosforilarea acestuia la întoarcerea la membrana citoplasmatică. Astfel, moleculele de bactoprenol care nu și-au pierdut a doua grupare fosfat nu pot atașa noi monomeri și nu îi pot insera în peptidoglican. Drept urmare, peretele celular bacterian în curs de dezvoltare este slab, iar bacteria moare prin liză osmotică (Fig. 2).

Figura 2. Mecanismo de acción de la bacitracina.



Capa de peptidoglucano

Membrana plasmática

1. Pared celular de las bacterias grampositivas. El fosfato de bactoprenol se encarga de transportar los monómeros de NAM-difosfato de uridina (UDP) y el NAG-difosfato de uridina a través de la membrana bacteriana, necesarios para la síntesis de la capa de peptidoglucano.
2. La bacitracina se une al fosfato de bactoprenol e impide su desfosforilación y por lo tanto su acción (flechas marrones).
3. Como consecuencia de ello no pueden unirse nuevos monómeros, que no serán transportados para insertarse al peptidoglucano. La pared en formación será débil y la bacteria muere por lisis osmótica (flechas azules).

Farmacocinetică

1. Administrare și absorbție

Este aproape întotdeauna topic, dar se administrează și oral și intramuscular.

2. Distribuție

Când este administrat intramuscular, concentrațiile maxime de antibiotic sunt atinse în 1-2 ore. Bacitracina este distribuită pe scară largă și apare în majoritatea țesuturilor și fluidelor, inclusiv în lichidul ascitic și pleural, dar nu traversează bariera hematoencefalică (cu excepția cazului în care meningele sunt inflamate).

3. Metabolism și excreție

- Când se administrează oral, practic nu se absoarbe în tractul gastrointestinal și 95-97% din doza administrată se excretă prin fecale.
- Administrată intramuscular, bacitracina este excretată lent prin filtrare glomerulară. Nu se cunoaște dacă restul antibioticului este distrus și metabolizat.

Reacții adverse

- **Utilizare topică:** dermatită alergică de contact. Dacă este utilizat pe pielea lezată sau cu arsuri severe , poate provoca toxicitate sistemică .
- **Administrare parenterală:** poate provoca nefrotoxicitate severă, precum și reacții de hipersensibilitate, cu erupții cutanate și anafilaxie.

Interacțiuni și contraindicații

Acțiunea antibiotică a bacitracinei de zinc poate fi inhibată de prezența ionilor de $Mg2^{+}$ și $Ca2^{+}$, EDTA, citrat și pirofosfat.

Contraindicații:

Alergia la neomicină poate predispune la sensibilizare cu bacitracină , deoarece există sensibilizare încrucișată între acestea .

Spectrul de acțiune

Spectrul de activitate include bacterii Gram-pozitive, cum ar fi *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. și *Clostridium* spp., bacterii Gram-negative, cum ar fi *Neisseria spp* . și *Haemophilus influenzae, și* spirochete, cum ar fi *Treponema pallidum.* Majoritatea bacteriilor Gram-negative nu sunt sensibile, probabil din cauza lipsei de penetrare a medicamentului prin membrana externă. Ciupercile sunt rezistente.

Activitatea bacitracinei este exprimată în unități internaționale, astfel încât 1 mg de bacitracină conține nu mai puțin de 50 UI.

Este adesea utilizat în combinație cu neomicină și polimixină B pentru a spori - activitatea antibacteriană, deoarece acestea sunt active împotriva bacteriilor gram-negative.

Rezistența bacteriană

Unele cazuri de rezistență la bacitracină au fost descrise la tulpinile *de S. aureus* . Rezistența detectată *in vivo* la unele tulpini bacteriene este tranzitorie și, în majoritatea cazurilor, dispare la întreruperea tratamentului cu bacitracină.

la bacitracină nu este frecventă .

Aplicații terapeutice:

Bacitracina este utilizată topic pentru tratarea infecțiilor oculare și cutanate. Ocazional a fost utilizată pe cale orală pentru tratarea colitei pseudomembranoase cauzate de

Clostridium difficile, deoarece bacitracina nu se absoarbe pe cale orală.

Utilizarea bacitracinei în medicina veterinară ar trebui limitată la cazurile în care utilizarea unui alt antibiotic nu este posibilă, deoarece în Spania nu există nicio formă farmaceutică pentru uz veterinar comercializată.

Forme farmaceutice și protocol terapeutic

Utilizare	Formă farmaceutică	Calea de administrare	Doza recomandată și frecvența de administrare	Durata tratamentului
Om [1]	**Unguent** Unguent nazal	Subiectul [2] Calea nazală [3]	1-3 aplicări/zi	Tratamentul rănilor minore, maximum 5 zile de tratament

[1] Sunt incluse doar medicamentele de uz uman care nu sunt enumerate la categoria medicamente veterinare. În acest caz, nu există forme farmaceutice veterinare. Consultați Capitolul 2 pentru instrucțiuni de utilizare.

[2] Asociat cu polimixina B și neomicină.

[3] Combinat cu neomicină, prednisolon, fenilefrină, clorobutanol, ulei de eucalipt și esență de niaouli.

12 Tabele cu terapie antimicrobiană în infecțiile majore

Comentarii anterioare

Înainte de a trece la tabelele terapeutice, trebuie luate în considerare câteva aspecte.

Infecții ale cavității bucale

Infecțiile parodontale (cele mai frecvente) sunt de obicei cauzate de spirochete sau bacili gram-negativi anaerobi, așadar se recomandă utilizarea de preferință a antibioticelor eficiente împotriva acestor agenți patogeni.

Curățarea gurii cu ultrasunete pentru eliminarea eficientă a unei mari părți a agenților patogeni implicați este o practică foarte recomandată .

Infecții ale urechii, nasului și gâtului

Infecțiile acute ale urechii externe (similare infecțiilor cutanate) sunt cauzate în marea majoritate a cazurilor, atât la câini, cât și la pisici, de *Staphylococcus pseudointermedius* sau, în lipsa acestuia, de alți coci gram-pozitivi, cum ar fi *Streptococcus* spp. În aceste cazuri, se va utiliza, de preferință, terapia antibiotică topică.

Totuși, când vine vorba de infecții cronice ale urechii, agenții patogeni menționați mai sus sunt înlocuiți de noi colonizatori ai canalului auditiv, aproape toți fiind bacili gram-negativi, cum ar fi *Escherichia coli, Klebsiella* spp., *Proteus* spp. și *Pseudomonas aeruginosa,* așadar antimicrobienele utilizate trebuie să fie eficiente împotriva acestor microorganisme.

Infecții ale sistemului nervos

Pătrunderea antibioticelor în sistemul nervos central - (SNC) depinde de mulți factori, inclusiv atât medicamentul, cât și pacientul. Un astfel de factor este inflamația, deoarece facilitează penetrarea antibioticelor. Atunci când este prezentă inflamația, beta-lactamele prezintă o capacitate de penetrare ridicată , împreună cu o activitate antimicrobiană foarte ridicată și o toxicitate relativ scăzută. În absența inflamației, fluorochinolonele, metronidazolul și sulfonamidele cu trimetoprim prezintă o penetrare mai bună.

Infecții ale pielii

Aproape toate infecțiile cutanate, atât la câini, cât și la pisici, sunt cauzate de *Staphylococcus - pseudointermedius* . Prin urmare, trebuie utilizate antibiotice eficiente împotriva acestui agent patogen (coc Gram-pozitiv), de preferință cele cu un spectru îngust de activitate.

Infecțiile cutanate sunt de obicei secundare unei cauze principale, care trebuie controlată pentru a asigura o terapie de succes.

Merită să ne amintim sinergia dintre aceste piodermite și creșterea excesivă a drojdiei dure *Malassezia pachydermatis,* așadar se recomandă utilizarea unor antiseptice eficiente atât împotriva - agenților patogeni, cât și, dacă este necesar, asocierea cu antifungice (azoli sau alilamine).

Infecții ale tractului respirator

Sistemul respirator include pasajele nazale, faringele, laringele, arborele traheobronșic și plămânii. Acesta poate suferi de o mare varietate de infecții, atât primare, cât și secundare, ceea ce face ca utilizarea greșită a antibioticelor să fie frecventă. În mod ideal, tratamentul ar trebui să se bazeze pe rezultatele culturii și antibiogramei, deși acest lucru nu este întotdeauna posibil. Infecțiile care afectează tractul respirator superior sunt de obicei autolimitate și secundare unei cauze primare subiacente care trebuie controlată.

Septicemie și bacteriemie

Sepsisul este definit ca disfuncție organică cauzată de un răspuns anormal al gazdei la infecție, care reprezintă o amenințare la adresa supraviețuirii. Bacteriemia este de obicei cauzată de o singură specie de bacterii (70-80% din cazurile de bacteriemie la câini și pisici). Bacteriile cel mai frecvent implicate sunt:

- Bacterii Gram-negative *(E. coli):* de obicei asociată - cu perforații gastrointestinale.
- Gram-pozitive *(Staphylococcus* spp. *și Streptococcus* spp.): infecții cu originea în sistemele respirator și urogenital.
- Anaerobi obligați *(Clostridium* spp.): infecții cu originea în tegument.

Există afecțiuni care favorizează apariția septicemiei, cum ar fi:

- Infecții subiacente: (dentare, fistule, abcese, osteomielită, endocardită, peritonită).
- Tratamente cu corticosteroizi.
- Imunosupresie.
- Plasarea nesterilă a cateterelor.

Abordare terapeutică

Se recomandă recoltarea de probe de sânge și urină pentru cultură și citologie. La pacienții cu suspiciune de bacteriemie, tratamentul antibiotic nu trebuie amânat (acesta trebuie administrat cât mai curând posibil, în prima oră de la hipotensiunea arterială cauzată de *șocul septic, deoarece* șansele de supraviețuire sunt semnificativ reduse după acest interval de timp). Prin urmare, se recomandă tratamentul empiric de urgență cu un antibiotic bactericid cu spectru larg administrat intravenos.

Este foarte important să se determine sursa infecției bacteriene și să se trateze simultan dezechilibrele pH-ului și electroliților, precum și hipotensiunea arterială, asociate cu *șocul septic* . După obținerea rezultatelor, se reduce riscul de complicații, dacă este posibil, evitând infecțiile concomitente, și se administrează tratamentul adecvat timp de patru până la șase săptămâni.

Combinația de amoxicilină + acid clavulanic cu enrofloxacină s-a dovedit a fi cea mai eficientă la câini și pisici în cazurile de bacteriemie.

Legenda tabelului

Următoarele tabele prezintă informații despre tratamentele antibiotice recomandate în funcție de tabloul clinic, organizate în funcție de localizarea infecției. Pentru o interpretare corectă a informațiilor, trebuie luate în considerare următoarele:

- Opțiunile de tratament sunt afișate fără a specifica preferințe și sunt listate în ordine alfabetică, deoarece alegerea poate varia în funcție de animal și de circumstanțele proprietarului. Medicul veterinar ar trebui să stabilească priorități în fiecare caz.
- Informațiile se aplică câinilor și pisicilor. Orice doze diferite sau alte considerații speciale vor fi indicate.
- În cazul amoxicilină + acid clavulanic, doza indicată se referă întotdeauna la

  la amoxicilină.
- În toate cazurile în care se recomandă cloramfenicolul sau pirimetamina, trebuie menționat că acestea pot provoca aplazie a măduvei osoase, așadar trebuie administrate cu precauție.
- Clortetraciclina poate provoca reacții de hipersensibilitate caracterizate prin agravarea hiperemiei conjunctive și creșterea blefarospasmului.
- Utilizarea aminoglicozidelor (gentamicina) la pacienții cu boli renale este contraindicată din cauza efectului lor nefrotoxic.
- Fluorochinolonele trebuie evitate la câinii în creștere (sub 12 luni la rasele mici sau sub 18 luni la rasele mari). Nu trebuie administrate pisicilor cu vârsta sub 8 săptămâni. La pisici, doza de enrofloxacină nu trebuie să depășească 5 mg/kg (din cauza riscului de retinopatie).
- Nu depășiți 30 mg/kg/zi de metronidazol din cauza riscului de toxicitate.

Tabele terapeutice în funcție de localizarea infecției

Această secțiune prezintă tratamentele pentru principalele infecții la câini și pisici, clasificate în funcție de localizarea infecției.

Tabelul 1. Terapie antimicrobiană pentru infecțiile cavității bucale.

Tablou clinic	Tratamentul de alegere 1	Tratament alternativ	Observații
Boala parodontală	Clindamicină: 5,5-11 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore, timp de 5 zile.	Amoxicilină + acid clavulanic [1] : 15-20 mg/kg, PO, la fiecare 12 ore, timp de 5 zile.	Cel mai bine se utilizează împreună cu inhibitori de biofilm . Însoțiți întotdeauna de o curățare dentară profesională pentru îndepărtarea plăcii bacteriene (ecografie).
		Doxiciclină: 10 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore, timp de 5 zile.	
Pulpită Abcese periapicale	Clindamicină: 5,5-11 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore, timp de 5 zile.	Amoxicilină + acid clavulanic [1] : 15-20 mg/kg, PO, la fiecare 12 ore, timp de 5 zile.	Extracția dintelui sau dinților afectați este necesară.
	Metronidazol [2] : 15-20 mg/kg, PO, la fiecare 12 ore, timp de 5 zile: • Numai dacă sunt anaerobe. • Întotdeauna combinați cu un antibiotic cu spectru larg.	Doxiciclină: 10 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore, timp de 5 zile.	

[1] Dozajul pentru amoxicilină.
[2] Nu depășiți 30 mg/kg/zi de metronidazol din cauza riscului de toxicitate.

Tabelul 2. Terapie antimicrobiană pentru infecțiile oftalmologice.

Tablou clinic	Tratamentul de alegere 1	Tratament alternativ	Observații
Blefarită bacteriană cauzată de *Staphylococcus* spp.	Cefalexină: 15-30 mg/kg, PO, la fiecare 12 ore, timp de 7-10 zile. În combinație cu (alegeți între): • Acid fusidic: aplicare topică la fiecare 12 ore, timp de 7-15 zile. • Neomicină-gramicidină-polimixină B: administrare topică, la fiecare 8 ore, timp de 7-15 zile.	Cloramfenicol [1]: administrare topică, la fiecare 8 ore, timp de 7-15 zile.	La câței, blefarita bacteriană este secundară unei reacții de hipersensibilitate caracterizată prin formarea de abcese de-a lungul întregii margini a pleoapelor. Din acest motiv, tratamentul cu antibiotice trebuie combinat cu administrarea de corticosteroizi sistemici. La adulți, poate fi secundară keratoconjunctivitei sicca (KCS), atopiei sau imunosupresiei. De asemenea, trebuie tratată cauza primară.
Conjunctivită bacteriană cauzată de *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. și *E. coli*	Acid fusidic: aplicare topică la fiecare 12 ore, timp de 7-15 zile. Neomicină-gramicidină-polimixină B: administrare topică, la fiecare 8 ore, timp de 7-15 zile.	Cloramfenicol [1]: administrare topică, la fiecare 6 ore, timp de 7-15 zile.	Alterările structurale ale pleoapelor, traumatismele, corpurile străine, KCS sau alergiile pot fi cauza principală a conjunctivitei.
Conjunctivită bacteriană cauzată de *Chlamydophila felis* și *Mycoplasma* spp. (pisici)	Clortetraciclină [2]: administrare topică, la fiecare 4-6 ore, timp de 7-15 zile.	Cloramfenicol [1]: administrare topică, la fiecare 4-6 ore, timp de 7-15 zile.	Conjunctivita poate fi secundară unei infecții cu herpesvirusul felin de tip 1 (HFV-1).
Keratită bacteriană cauzată de *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. și *E. coli*	Acid fusidic: aplicare topică, la fiecare 12 ore, timp de 7-15 zile. Neomicină-gramicidină-polimixină B: topic, la fiecare 8 ore, timp de 7-15 zile.	Cloramfenicol [1]: administrare topică, la fiecare 6 ore, timp de 7-15 zile.	În ulcerele complicate (profunde, cu keratomalacie sau cu semne evidente de infecție) trebuie efectuată citologie și cultură/antibiogramă. În ulcerele colagenază-pozitive sau keratomalacie, distrugerea rapidă a stromei corneene are loc din cauza eliberării de proteaze. Aceste proteaze pot proveni din celule inflamatorii, keratocite sau microorganisme precum *Pseudomonas* spp. În aceste ulcere, tratamentul antibiotic trebuie combinat cu medicamente anticolagenazice (N-acetilcisteină, ser autolog sau EDTA). În abcesele corneene, cu epiteliul cornean intact, se recomandă administrarea locală de fluorochinolone sau gentamicină datorită ușurinței cu care acestea traversează această barieră.
Keratită bacteriană cauzată de *Pseudomonas* spp.	Amikacină, ciprofloxacină [3], gentamicină [4], norfloxacină, ofloxacină sau tobramicină: administrare topică, la fiecare 4-6-8 ore, timp de 7-15 zile.	Cloramfenicol [1]: administrare topică, la fiecare 6 ore, timp de 7-15 zile.	
Keratită bacteriană cauzată de *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Actinomyces* spp., *Fusobacterium* spp. sau *Bacteroides* spp.	Cloramfenicol [1]: administrare topică, la fiecare 6-8 ore, timp de 7-15 zile.		

[1] Cloramfenicolul poate provoca aplazie a măduvei osoase, așadar trebuie administrat cu precauție.
[2] Clortetraciclina poate provoca reacții de hipersensibilitate caracterizate prin agravarea hiperemiei conjunctive și blefarospasm mai intens.
[3] Fluorochinolonele trebuie evitate la câinii în creștere sau la cei din rasele mari (vezi tabelul de la pagina 79).
[4] Utilizarea aminoglicozidelor (gentamicina) la pacienți cu boli renale este contraindicată din cauza efectului lor nefrotoxic.

Tabelul 3. Terapie antimicrobiană pentru infecțiile urechii, nasului și gâtului.

Tablou clinic	Tratamentul de alegere [1]	Tratament alternativ	Observații
Otită externă cauzată de coci; membrană timpanică intactă	Produse de curățare cu antiseptice (de exemplu, clorhexidină 0,15%).	Gentamicină [2]: administrare topică, la fiecare 24 de ore, timp de 1 săptămână.	Aplicați întotdeauna după curățarea urechilor.
	Polimixină B: topic, la fiecare 24 de ore, timp de 1 săptămână.	Neomicină: topică, la fiecare 24 de ore, timp de 1 săptămână.	
Otită externă cauzată de coci; membrana timpanică nu poate fi evaluată	Produse de curățare cu antiseptice neiritante/ototoxice.	Florfenicol: administrare topică, se repetă după o săptămână și apoi lunar (până la dispariția factorului primar).	Nu se recomandă utilizarea medicamentelor ototoxice. Tratați până la rezolvarea factorului principal care a cauzat otita.
	Polimixină B: topic, la fiecare 24 de ore, timp de 1 săptămână.	Marbofloxacină [3]: administrare topică, la fiecare 24 de ore, timp de 1 săptămână.	
Otită externă cauzată de bacili; membrană timpanică intactă	Produse de curățare cu peptide antimicrobiene (AMP) sau antiseptice (clorhexidină 0,15%).	Florfenicol: administrare topică, se repetă după o săptămână și apoi lunar (până la dispariția factorului primar).	Aplicați întotdeauna după curățarea urechilor. se suspectează prezența *Pseudomonas spp.* , se utilizează Tris-EDTA. Tratați până la rezolvarea factorului principal care a cauzat otita.
		Gentamicină [2]: administrare topică, la fiecare 24 de ore, timp de 1 săptămână.	
	Polimixină B: topic, la fiecare 24 de ore, timp de 1 săptămână.	Marbofloxacină [3]: administrare topică, la fiecare 24 de ore, timp de 1 săptămână.	
Otită externă cauzată de bacili; membrana timpanică nu poate fi evaluată	Florfenicol: administrare topică, se repetă după o săptămână și apoi lunar (până la dispariția factorului primar).	Marbofloxacină [3]: administrare topică, la fiecare 24 de ore, timp de 1 săptămână.	Trebuie evitată utilizarea medicamentelor ototoxice. se suspectează prezența *Pseudomonas spp.* , se utilizează Tris-EDTA. Tratați până la rezolvarea factorului principal care a cauzat otita.
	Polimixină B: topic, la fiecare 24 de ore, timp de 1 săptămână.		
Otită externă recurentă sau cronică	**Terapie antibiotică topică după cultură și antibiogramă.** (Infecția nu este cauza principală).		
Otita medie	**Antibiooterapie topică și sistemică după cultură și antibiogramă.**	Curățarea urechilor înainte de anestezia generală. Folosiți agenți de curățare non-ototoxici, peptide antimicrobiene (AMP), Tris-EDTA etc.	
Rinita, sinuzita sau amigdalita	Doxiciclină: 10 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore, timp de 5 zile.	Amoxicilină + acid clavulanic [4]: 15-20 mg/kg, PO, la fiecare 12 ore, timp de 5 zile.	Se utilizează numai în cazurile în care cauza principală a fost identificată și tratată.

[1] Infecția nu este niciodată cauza principală a infecțiilor urechii, nasului și gâtului (nu există așa ceva ca otita bacteriană primară), așa că antibioticele trebuie evitate decât dacă este absolut necesar. Infecția trebuie mai întâi controlată cu un antiseptic și o curățare topică după diagnosticarea și tratarea cauzei care stă la baza otitei (de exemplu, alergii).

[2] Utilizarea aminoglicozidelor (gentamicina) la pacienții cu boli renale este contraindicată din cauza efectului lor nefrotoxic.

[3] Fluorochinolonele trebuie evitate la câinii în creștere sau la cei din rasele mari (vezi tabelul de la pagina 79).

[4] Dozajul pentru amoxicilină.

Tabelul 4. Terapie antimicrobiană pentru infecțiile sistemului nervos.

Tablou clinic	Tratamentul de alegere 1	Alternativă terapeutică	Observații
Meningoencefalita bacteriană	Trimetoprim-sulfamidă (TMS) [1] 15 mg/kg, PO, la fiecare 8-12 ore, timp de > 2 luni.	Clindamicină: 10 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore, > 2 luni.	Se trece la administrare orală dacă pacientul se stabilizează. Se continuă administrarea de cefotaximă (sau altă cefalosporină de generația a treia) cât timp persistă inflamația (deoarece bariera hematoencefalică este atunci permeabilă). În medicina umană, asocierea cu prednison în doze antiinflamatorii la începutul infecției îmbunătățește supraviețuirea, așa că ar putea fi luată în considerare în unele cazuri în medicina veterinară.
	Enrofloxacină [2]: 12-20 mg/kg, intravenos la fiecare 8 ore timp de primele 48 de ore, apoi poștal, la fiecare 8 ore, timp de > 2 luni.		
	Utilizarea combinată a: • Cefotaximă: 25-50 mg/kg, intravenos, la fiecare 8-12 ore, în timpul > 2 luni. • Metronidazol [3]: 10 mg/kg, intravenos, la fiecare 12 ore, respectiv, > 2 luni.	Metronidazol [3]: 10 mg/kg, intravenos, la fiecare 12 ore, > 2 luni.	
Menigoentalită protozoară	Clindamicină: 10 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore, timp de 4 săptămâni (sau 2 săptămâni după dispariția semnelor clinice).	Utilizare combinată în timpul 4 săptămâni de: • TMS [1]: 15 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore. • Pirimetamina [4]: 0,25-0,5 mg/kg, VO, la fiecare 12 ore.	Posibile recidive.
Abcese cerebrale	Utilizare combinată în timpul > 2 luni de: • Cefotaximă: 25-50 mg/kg, intravenos, la fiecare 8-12 ore. • Metronidazol [3]: 10 mg/kg, intravenos, la fiecare 12 ore. Se trece la administrare orală odată ce pacientul este stabil.	Se recomandă o antibiogramă. Cele mai frecvent utilizate antibiotice alternative sunt: • Rifampicină: 15 mg/kg, PO, fiecare 8 ore (în loc de vancomicină). • Imipenem: 10 mg/kg, intravenos, la fiecare 8 ore, în cele din urmă (este un antibiotic de rezervă, pentru care încă nu există rezistență; se utilizează ca ultimă soluție).	Se recomandă insistent efectuarea unei culturi după drenajul chirurgical. Durata tratamentului va fi: • 4-6 săptămâni la cei tratați chirurgical. • 8 săptămâni dacă există doar tratament medicamentos.
	Vancomicină: 10 mg/kg, IV, la fiecare 6-8 ore. Prima opțiune în caz de traumatism penetrant. Se trece la administrare orală odată ce pacientul este stabil.		

[1] Rasele mari, cum ar fi Rottweiler și Doberman, pot avea reacții idiosincratice, cum ar fi hipersensibilitate și keratoconjunctivită sicca la TMS, dacă tratamentul durează mai mult de 7 zile.

[2] Fluorochinolonele trebuie evitate la câinii în creștere sau la rasele mari (vezi tabelul de la pagina 79). La pisici, doza de enrofloxacină nu trebuie să depășească 5 mg/kg (risc de retinopatie).

[3] Nu depășiți 30 mg/kg/zi de metronidazol din cauza riscului de toxicitate.

[4] Pirimetamina poate provoca aplazie a măduvei osoase, așadar trebuie administrată cu precauție.

► Tabelul 4. Terapie antimicrobiană pentru infecțiile sistemului nervos.

Tablou clinic	Tratamentul de alegere [1]	Alternativă terapeutică	Observații
Discospondilită	Cefalexină: 20-30 mg/kg administrare orală la fiecare 8-12 ore, timp de cel puțin 2 luni.	Minociclină și streptomicină (dacă discospondilita este cauzată de bruceloză): 10 mg/kg, poștal, la fiecare 12 ore, timp de 4 săptămâni și 20 mg/kg, intramuscular sau subcutanat la fiecare 24 ore, în timpul săptămânilor 1 și respectiv 4 de tratament.	Este foarte important să se efectueze o cultură și o antibiogramă, inițial folosind probe de urină și sânge. Fungigramele trebuie efectuate în cazurile care nu răspund rapid.
	Utilizare combinată până la vindecarea radiologică (timp de cel puțin 2 luni) a: • Clindamicină: 10 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore. • Enrofloxacină [2]: 12-20 mg/kg, administrare orală, la fiecare 8 ore.		

[1] Rasele mari, cum ar fi Rottweiler și Doberman, pot avea reacții idiosincratice, cum ar fi hipersensibilitate și keratoconjunctivită sicca la TMS, dacă tratamentul durează mai mult de 7 zile.

[2] Fluorochinolonele trebuie evitate la câinii în creștere sau la rasele mari (vezi tabelul de la pagina 79). La pisici, doza de enrofloxacină nu trebuie să depășească 5 mg/kg (risc de retinopatie).

[3] Nu depășiți 30 mg/kg/zi de metronidazol din cauza riscului de toxicitate.

[4] Pirimetamina poate provoca aplazie a măduvei osoase, așadar trebuie administrată cu precauție.

Tabelul 5. Terapie antimicrobiană pentru infecțiile cardiace.

Tablou clinic	Tratament de primă alegere	Alternativă terapeutică	Observații
Endocardita bacteriană cauzată de *Streptococcus* spp.	Amoxicilină + acid clavulanic [1]: 10-12,5 mg/kg, intravenos, la fiecare 12 ore.	Cefaclor: 4-20 mg/kg, administrat oral, la fiecare 8 ore.	În ciuda lipsei unui consens, se recomandă administrarea unei doze profilactice de antibiotic pacienților cu patologie cardiacă preexistentă care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale orale (curățare dentară). Tratamentul pentru endocardita infecțioasă este prelungit (în unele cazuri necesitând mai mult de patru luni). În mod ideal, tratamentul ar trebui administrat parenteral în primele două săptămâni. Diagnosticarea endocarditei nu este ușoară, deoarece hemoculturile au o rată fals negativă de 10-20%.
	Cefalexină: 15-30 mg/kg, intravenos, la fiecare 12 ore.	Clindamicină: 5,5-11 mg/kg, intravenos, la fiecare 8-12 ore.	
Endocardita bacteriană cauzată de *Staphylococcus* spp.	Cefaclor: 4-20 mg/kg administrat oral la fiecare 8 ore.	Enrofloxacină [2]: 5 mg/kg, intravenos, la fiecare 24 de ore.	
	Cefalexină: 15-30 mg/kg intravenos, la fiecare 12 ore.	Gentamicină [3]: 8 mg/kg, intravenos, la fiecare 8 ore.	
Endocardita bacteriană cauzată de *Escherichia coli*	Enrofloxacină [2]: 5 mg/kg, intravenos, la fiecare 24 de ore.	Cefovecină: 8 mg/kg, s.c. (injecție unică).	
	Gentamicină [3]: 8 mg/kg, intravenos, la fiecare 8 ore.		
Endocardita bacteriană cauzată de *Bartonella* spp.	Doxiciclină: 5 mg/kg, intravenos sau oral, la fiecare 12 ore.	Azitromicină: 10 mg/kg, VO2, la fiecare 48 de ore.	
		Enrofloxacină [2]: 5 mg/kg, intravenos, la fiecare 24 de ore.	

[1] Doza de amoxicilină.

[2] Fluorochinolonele trebuie evitate la câinii în creștere sau la rasele mari (vezi tabelul de la pagina 79). La pisici, doza de enrofloxacină nu trebuie să depășească 5 mg/kg (din cauza riscului de retinopatie).

[3] Utilizarea aminoglicozidelor (gentamicina) la pacienți cu boli renale este contraindicată din cauza efectului lor nefrotoxic.

Tabelul 6. Terapie antimicrobiană pentru infecțiile cutanate.

Tablou clinic	Tratamentul de alegere [1]	Tratament alternativ	Observații
Piodermie superficială secundară	Loțiuni sau șampoane cu AMP sau antiseptice (clorhexidină 0,15%).	Amoxicilină + acid clavulanic [2]: 20 mg/kg, PO, la fiecare 12 ore.	Cel mai bine se utilizează împreună cu inhibitori ai formării biofilmului . Puținele piodermite superficiale primare (cum ar fi dermatofitoza) sunt tratate în același mod. Tratamentul cu antibiotice va fi administrat timp de 5 zile.
	Cefalexină: 25-30 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore.	Doxiciclină: 10 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore.	
	Cefradroxil: 25-30 mg/kg, administrat oral, la fiecare 12 ore.	Gentamicină [3]: administrare topică.	
	Clindamicină: 5,5-11 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore (câini) și la fiecare 24 ore (pisici).	Neomicină: administrare topică.	
	Nitrofurazonă: administrare topică.	Oxitetraciclină: administrare topică.	
	Polimixină B: administrare topică.	Azitromicină: 10-15 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore.	
	Sulfadiazină: administrare topică.		
Piodermie superficială recurentă	Loțiuni sau șampoane cu AMP sau antiseptice (clorhexidină 0,15%).	Antibioterapie sistemică și topică, **după cultură și antibiogramă.**	
Piodermie profundă secundară	Cefalexină: 25-30 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore, timp de 5 zile.	Antibioterapie sistemică și topică, **după cultură și antibiogramă.**	Terapia topică ajută (cu băi sau loțiuni cu AMP sau antiseptice, sau antibiotice topice).
	Cefradroxil: 25-30 mg/kg, administrat oral, la fiecare 12 ore, timp de 5 zile.		
	Clindamicină: 5,5-11 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore (câini) și la fiecare 24 de ore (pisici), timp de 5 zile.		

[1] În multe cazuri, infecția nu este cauza principală. Cu excepția piodermiei profunde, loțiunile sau șampoanele care conțin AMP trebuie întotdeauna aplicate mai întâi. sau antiseptice. Trebuie menționat că tratamentele din acest tabel trebuie combinate cu tratamentul cauzei subiacente (de exemplu, alergii).

[2] Dozajul pentru amoxicilină.

[3] Utilizarea aminoglicozidelor (gentamicina) la pacienți cu boli renale este contraindicată din cauza efectului lor nefrotoxic.

[4] Dozaj pentru clofazimină sau dapsonă, după caz. Dozaj de rifampicină: 10-20 mg/kg, oral, la fiecare 24 de ore.

[5] Rasele mari, cum ar fi Rottweiler și Doberman, pot avea reacții idiosincratice, cum ar fi hipersensibilitate și keratoconjunctivită sicca la TMS, dacă tratamentul durează mai mult de 7 zile.

► Tabelul 6. Terapie antimicrobiană pentru infecțiile cutanate.

Tablou clinic	Tratamentul de alegere [1]	Tratament alternativ	Observații
Piodermie profundă primară (micobacterii)	Utilizarea combinată a: • Claritromicină: 5-10 mg/kg, VO, la fiecare 12 ore. • Pradofloxacină: 5 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore. • Rifampicină 10-20 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore.	Rifampicină + clofazimină [4]: 8-12 mg/kg (câini) și 2-8 mg/kg (pisici), administrare orală, la fiecare 24 de ore. Rifampicină + dapsonă [4]: 1,1 mg/kg, PO, la fiecare 12 ore.	Tratamentul durează câteva luni. Rifampicina trebuie întotdeauna asociată cu un alt antibiotic din cauza formării rapide a rezistenței.
Piodermie profundă primară (nocardioză)	TMS [5]: 30 mg/kg, PO, la fiecare 12 ore, timp de luni de zile.	Cefovecină: 8 mg/kg, s.c., la fiecare 15 zile, timp de luni (doar la câini). Doxiciclină: 10 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore, timp de câteva luni.	Terapia antibiotică însoțită de îngrijirea rănilor, dezinfecția și debridarea leziunilor.
Piodermie profundă recurentă	Antibioterapie sistemică și topică, **după cultură și antibiogramă.**		

[1] În multe cazuri, infecția nu este cauza principală. Cu excepția piodermiei profunde, loțiunile sau șampoanele care conțin AMP trebuie întotdeauna aplicate mai întâi. sau antiseptice. Trebuie menționat că tratamentele din acest tabel trebuie combinate cu tratamentul cauzei subiacente (de exemplu, alergii).

[2] Dozajul pentru amoxicilină.

[3] Utilizarea aminoglicozidelor (gentamicina) la pacienți cu boli renale este contraindicată din cauza efectului lor nefrotoxic.

[4] Dozaj pentru clofazimină sau dapsonă, după caz. Dozaj de rifampicină: 10-20 mg/kg, oral, la fiecare 24 de ore.

[5] Rasele mari, cum ar fi Rottweiler și Doberman, pot avea reacții idiosincratice, cum ar fi hipersensibilitate și keratoconjunctivită sicca la TMS, dacă tratamentul durează mai mult de 7 zile.

Tabelul 7. Terapie antimicrobiană pentru infecțiile tractului respirator.

Tablou clinic	Tratamentul de alegere 1	Alternativă terapeutică	Observații
Căile respiratorii superioare			
Boală acută a tractului respirator superior (pisici)	Doxiciclină: 5 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore sau 10 mg/kg la fiecare 24 de ore, timp de 7 zile.	Amoxicilină: 22 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore, timp de 7 zile. Amoxicilină + acid clavulanic [1]: 22 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore, timp de 7 zile.	Dacă nu există febră sau anorexie, așteptați 7-10 zile de la apariția secreției mucopurulente înainte de a începe terapia cu antibiotice.
Boală cronică a tractului respirator superior (pisici)	Amoxicilină: 22 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore, până la cel puțin 7 zile după vindecare. Doxiciclină: 5 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore sau 10 mg/kg la fiecare 24 de ore, până la cel puțin 7 zile după recuperare.	Cefovecină: 8 mg/kg, s.c., o dată la 7-14 zile. Enrofloxacină [2]: 5 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore, timp de 7-10 zile. Azitromicină: 5-10 mg/kg, PO, ziua 1, apoi la fiecare 3 zile.	Este foarte important să se efectueze o cultură și o antibiogramă; precum și o citologie sau o biopsie (în funcție de caz). Acestea sunt infecții secundare care rezultă dintr-o afecțiune primară (rinită, fistule, polipi etc.).
Complexul respirator infecțios canin (CIRC)	Doxiciclină: 5 mg/kg PO la fiecare 12 ore sau 10 mg/kg PO la fiecare 24 ore pentru 7-10 zile.	Amoxicilină: 22 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore, timp de 7-10 zile. Amoxicilină + acid clavulanic [1]: 22 mg/kg, PO, la fiecare 12 ore, timp de 7-10 zile.	Origine virală. Pacienții trebuie să prezinte semne clinice timp de 10 zile înainte de începerea tratamentului cu antibiotice, cu excepția cazului în care există semne sistemice (semn de infecție bacteriană).
Infecții bronșice			
Bronșită bacteriană	Doxiciclină: 5-10 mg/kg, PO, la fiecare 12 ore. Dacă există un răspuns pozitiv în 7-10 zile, se continuă tratamentul până la o săptămână după rezoluția semnelor clinice.	Azitromicină: 5-10 mg/kg, PO, în ziua 1, apoi la fiecare 3 zile. Enrofloxacină [2]: 5 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore, timp de 7-10 zile.	Este foarte important să se efectueze o cultură și o antibiogramă. Infecția bacteriană poate fi secundară alergiilor, iritanților etc.

[1] Dozajul pentru amoxicilină.

[2] Fluorochinolonele trebuie evitate la câinii în creștere sau la rasele mari (vezi tabelul de la pagina 79). La pisici, doza de enrofloxacină nu trebuie să depășească 5 mg/kg (risc de retinopatie).

► Tabelul 7. Terapie antimicrobiană pentru infecțiile tractului respirator.

Tablou clinic	Tratamentul de alegere [1]	Alternativă terapeutică	Observații
Pneumonie			
Pneumonie la pacienții care au intrat în contact cu alte animale (adăposturi, cămine) și care nu prezintă alte semne clinice sistemice ale bolii	Doxiciclină: 5-10 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore.		Majoritatea pneumoniilor bacteriene sunt secundare. Este foarte important să se efectueze o cultură și o antibiogramă imediat ce există dovezi de pneumonie. Se utilizează calea parenterală cât timp pacientul este spitalizat. Tratamentul trebuie reevaluat la 2 săptămâni de la începere. Dacă există dovezi clinice, radiologice sau de laborator ale infecției, tratamentul se continuă pentru încă 4-6 săptămâni.
Pneumonie	Ampicilină sodică: 22-30 mg/kg, intravenos, s.c., la fiecare 8 ore.	Tratament combinat pentru: • Enrofloxacină [2]: 5-20 mg/kg intravenos, la fiecare 24 de ore. • Ampicilină: 22 mg/kg, intravenos, la fiecare 12 ore.	
	Ampicilină + sulbactam: 20 mg/kg, intravenos, intramuscular, la fiecare 6-8 ore.	Clindamicină: 10 mg/kg, s.c., po., la fiecare 12 ore (câini) sau 10-15 mg/kg, s.c., po., la fiecare 12 ore (pisici).	
	Cefazolină: 25 mg/kg, intravenos, intramuscular, subcutanat la fiecare 6 ore.		
Piotorax			
Piotorax	Tratament combinat pentru: • Enrofloxacină [2]: 5-20 mg/kg intravenos, la fiecare 24 de ore. • Ampicilină: 22 mg/kg, intravenos la fiecare 12 ore.		Drenajul revărsatului pleural purulent este esențial. Tratamentul de primă linie va fi continuat până la primirea rezultatelor culturii și antibiogramei. Chiar dacă nu se izolează bacterii anaerobe în cultură, tratamentul cu ampicilină sau clindamicină va fi continuat. Dacă există o ameliorare clinică, se continuă același tratament. Este ușor ca microorganismul cauzator să nu fie izolat. Tratați timp de cel puțin 3 săptămâni, ideal timp de 4-6 săptămâni.
	Clindamicină: 10 mg/kg, po, sc, la fiecare 12 ore (câini) sau 10-15 mg/kg, sc, la fiecare 12 ore (pisici).		

[1] Dozajul pentru amoxicilină.

[2] Fluorochinolonele trebuie evitate la câinii în creștere sau la rasele mari (vezi tabelul de la pagina 79). La pisici, doza de enrofloxacină nu trebuie să depășească 5 mg/kg (risc de retinopatie).

Tabelul 8. Terapie antimicrobiană pentru infecțiile gastrointestinale.

Tablou clinic	Tratamentul de alegere 1	Alternativă terapeutică	Observații
Gastroenterita cauzată de agenți patogeni bacterieni *(Clostridium difficile)*	Metronidazol [1]: 10-15 mg/kg, intravenos sau oral, la fiecare 12 ore, timp de 5 zile.		În general, cu excepția colitei ulcerative și a diareei care răspunde la antibiotice: • Tratamentul cu antibiotice este recomandat numai atunci când există semne sistemice ale bolii. • Trebuie administrat tratament de susținere (modificarea dietei, pro- și prebiotice, și absorbante intestinale). • Dacă cauza diareei este administrarea de antibiotice, tratamentul trebuie întrerupt. *C. difficile* , cât și *C. perfringens* au fost izolate la câini și pisici sănătoase.
Gastroenterita cauzată de agenți patogeni bacterieni *(Clostridium perfringens)*	Metronidazol [1]: 10-15 mg/kg, intravenos sau oral, la fiecare 12 ore, timp de 5 zile.	Utilizarea combinată a: • Amoxicilină + acid clavulanic [2]: 10-22,5 mg/kg PO, la fiecare 12 ore, timp de 5 zile. • Ampicilină: 22 mg/kg, PO, la fiecare 8-12 ore, pentru 5 zile.	
	Tilozină: 10-20 mg/kg, PO, la fiecare 12-24 ore, 5 zile.	Cefalexină: 22 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore, 5 zile.	
Gastroenterita cauzată de agenți patogeni bacterieni *(Salmonella* spp.)	Utilizarea combinată a: • Ampicilină: 10-20 mg/kg, po sau intravenos, la fiecare 8 ore. • Enrofloxacină [3]: 5 mg/kg, intravenos, oral, fiecare 24 de ore.		În general, infecția la câini *și* pisici este subclinică. Utilizarea antibioticelor este controversată, având în vedere lipsa dovezilor că acestea sunt eficiente. Utilizarea necorespunzătoare poate prelungi starea de purtător sau chiar poate agrava situația dacă tulpina de *Salmonella* spp. este rezistentă. Acestea sunt administrate pentru a preveni sau trata septicemia cauzată de translocația bacteriană și trebuie luate în considerare în special la animalele tinere, geriatrice și imunocompromise care prezintă semne sistemice (diaree severă, febră, apatie, vărsături și dureri abdominale).
Gastroenterita cauzată de agenți patogeni bacterieni *(Campylobacter* spp.)	Eritromicină: 10-15 mg/kg (câini) și 10 mg/kg (pisici), administrat oral, la fiecare 8 ore, timp de 5 zile.	Enrofloxacină [3]: 5 mg/kg, intravenos sau oral, la fiecare 24 de ore, timp de 5 zile.	Este frecvent izolat atât de la animale sănătoase, cât și de la cele cu diaree. Diareea pe care o provoacă este de obicei autolimitată, necomplicată și se rezolvă cu tratament de susținere. Tratamentul antibiotic trebuie rezervat cazurilor în care fazele inițiale prezintă semne clinice moderate sau severe.
		Cefalexină: 15-30 mg/kg, intravenos sau oral, la fiecare 12 ore, pentru 5 zile.	
Colită granulomatoasă sau colită histiocitară ulcerativă de tip Boxer asociată cu *E. coli*	Enrofloxacină [3]: 10 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore, timp de 8 săptămâni.		Este foarte important să se mențină tratamentul timp de 8 săptămâni, din cauza incidenței ridicate a dezvoltării rezistenței.

[1] Nu depășiți 30 mg/kg/zi de metronidazol din cauza riscului de toxicitate.

[2] Dozajul pentru amoxicilină.

[3] Fluorochinolonele trebuie evitate la câinii în creștere sau la rasele mari (vezi tabelul de la pagina 79). La pisici, doza de enrofloxacină nu trebuie să depășească 5 mg/kg (risc de retinopatie).

[4] Ronidazolul trebuie administrat cu precauție din cauza potențialelor sale efecte neurologice.

► Tabelul 8. Terapie antimicrobiană pentru infecțiile gastrointestinale.

Tablou clinic	Tratamentul de alegere 1	Alternativă terapeutică	Observații
Gastroenterita protozoară care răspunde la administrarea de antibiotice	Febendazol (în caz de *Giardia* spp.): 50 mg/kg, administrat oral, la fiecare 24 de ore, timp de 3-5 zile.	Metronidazol [1] (în caz de *Giardia* spp.): 22 mg/kg, intravenos sau oral, la fiecare 12 ore, timp de 5 zile.	Există controverse cu privire la necesitatea tratamentului animalelor asimptomatice, din cauza potențialului zoonotic al acestor protozoare. Cu toate acestea, animalele cu diaree trebuie tratate cât mai curând posibil. Reinfecția trebuie considerată o cauză principală a eșecului tratamentului.
	Ronidazol [4] (în caz de *Trichomonas foetus):* 30 mg/kg, administrat oral, la fiecare 24 de ore, timp de 10 zile (numai pentru pisici).		
Diaree care răspunde la antibiotice	Oxitetraciclină: 10-20 mg/kg, PO, la fiecare 8 ore, timp de 4-6 săptămâni.	Metronidazol [1]: 10 mg/kg, administrat oral, la fiecare 8-12 ore, timp de 4-6 săptămâni.	Afectează câinii. Pisicile nu suferă de ea. În această boală, nu pare să existe o creștere a numărului de bacterii intestinale, ci mai degrabă o modificare a interacțiunii bacterii-gazdă. La unele animale, diareea reapare după oprirea administrării antibioticului, necesitând reluarea ciclului de tratament, uneori pe viață.
		Tilozină: 20 mg/kg, administrare orală, la fiecare 8-12 ore, timp de 4-6 săptămâni.	
Infecții hepatobiliare (*E. coli* și *Enterococcus* spp.)	Amoxicilină: 10-20 mg/kg, PO, la fiecare 8 ore, timp de 6-8 săptămâni.	Enrofloxacină [3]: 5 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore, timp de 6-8 săptămâni.	Acestea pot fi asociate cu diverse modificări ale vezicii biliare, cum ar fi îngroșarea peretelui sau prezența nămolului biliar. Trebuie efectuată o cultură și o antibiogramă a bilei obținute prin colecistocenteză ghidată ecografic sau intraoperatorie. La animalele cu leziuni hepatice severe, doza de antibiotic și intervalul de administrare trebuie ajustate.
	Ampicilină: 10-20 mg/kg, PO, la fiecare 8 ore, timp de 6-8 săptămâni.		
	Cefalexină: 20-30 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore, timp de 6-8 săptămâni.	Marbofloxacină [3]: 2 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore, timp de 6-8 săptămâni.	
Infecții hepatobiliare (microorganisme anaerobe: *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., printre altele):	Amoxicilină: 10-20 mg/kg, PO, la fiecare 8 ore, timp de 6-8 săptămâni.	Metronidazol [1]: 10-15 mg/kg (câini) și 10 mg/kg (pisici), intravenos sau oral, la fiecare 12 ore, timp de 6-8 săptămâni.	
	Ampicilină: 10-20 mg/kg, PO, la fiecare 8 ore, timp de 6-8 săptămâni.		
	Clindamicină: 5,5-11 mg/kg, PO, la fiecare 12 ore, timp de 6-8 săptămâni.		

[1] Nu depășiți 30 mg/kg/zi de metronidazol din cauza riscului de toxicitate.

[2] Dozajul pentru amoxicilină.

[3] Fluorochinolonele trebuie evitate la câinii în creștere sau la rasele mari (vezi tabelul de la pagina 79). La pisici, doza de enrofloxacină nu trebuie să depășească 5 mg/kg (risc de retinopatie).

[4] Ronidazolul trebuie administrat cu precauție din cauza potențialelor sale efecte neurologice.

Tabelul 9. Terapie antimicrobiană pentru infecțiile tractului urinar.

Tablou clinic	Tratamentul de alegere 1	Alternativă terapeutică	Observații
ITU (infecție a tractului urinar)	Amoxicilină *(Staphylococcus* spp.): 15 mg/kg, administrare orală, la fiecare 8-12 ore.	TMS [2] (*E. coli, Staphylococcus* spp.): 15 mg/kg, PO, la fiecare 8-12 ore.	Durată 7-28 zile (în funcție de dacă infecția urinară este simplă sau complicată).
	Amoxicilină + acid clavulanic [1] *(E. coli):* 12-20 mg/kg, PO, la fiecare 8-12 ore.		
Pielonefrită, infecții urinare recurente sau complicate *(E. coli)*	Amoxicilină + acid clavulanic [1] : 12-20 mg/kg, PO, la fiecare 8-12 ore.	Enrofloxacină [3] : 5 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore.	Durata tratamentului va fi de aproximativ 4-6 săptămâni. Reevaluarea este necesară pe baza rezultatelor culturii și antibiogramei. Cefovecinul este recomandat numai atunci când tratamentul oral este problematic.
	TMS [2] : 15 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore.	Marbofloxacină [3] : 2 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore.	
Pielonefrită, infecții urinare recurente sau complicate *(Enterococcus* spp. sau *Streptococcus* spp.)	Penicilină G sodică *(Enterococcus* spp. sau *Streptococcus* spp.): 15-25 mg/kg, intravenos, intramuscular, la fiecare 4-6 ore.	Utilizare combinată de (*Enterococcus* spp.): • Ampicilină: 20-50 mg/kg, intravenos, intramuscular, la fiecare 6-8 ore. • Gentamicină [4] : 5-10 mg/kg IM, SC, la fiecare 24 de ore.	
	Ampicilină: 20-50 mg/kg, intravenos, intramuscular, subcutanat, la fiecare 6-8 ore.	Cefovecin (*Streptococcus* spp.): 8 mg/kg, s.c. O singură injecție sau se poate repeta după 7-14 zile.	

[1] Dozajul pentru amoxicilină.

[2] Rasele mari, cum ar fi Rottweiler și Doberman, pot avea reacții idiosincratice, cum ar fi hipersensibilitate și keratoconjunctivită sicca la TMS, dacă tratamentul durează mai mult de 7 zile.

[3] Fluorochinolonele trebuie evitate la câinii în creștere sau la rasele mari (vezi tabelul de la pagina 79). La pisici, doza de enrofloxacină nu trebuie să depășească 5 mg/kg (risc de retinopatie).

[4] Utilizarea aminoglicozidelor (gentamicina) la pacienții cu boli renale este contraindicată din cauza efectului lor nefrotoxic.

Tabelul 10. Terapie antimicrobiană pentru infecțiile sistemului reproducător și mamar.

Tablou clinic	Tratamentul de alegere 1	Alternativă terapeutică	Observații
metrită postpartum	Amoxicilină + acid clavulanic [1]: 12-20 mg/kg, PO, la fiecare 8-12 ore, timp de 7 zile.		Bine tolerat de căței (ingerare prin laptele matern).
Endometrită-piometru	TMS [2]: 15 mg/kg, po, sc, intravenos, la fiecare 12 ore.	Cefalexină: 15-30 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore.	Pentru femeile nereproductive, tratamentul de elecție este ovariohisterectomia. La femelele reproducătoare, se combină cu aglepristonă și prostaglandină. Durata tratamentului: 2-3 săptămâni.
		Enrofloxacină [3]: 5 mg/kg, po, sc, la fiecare 24 de ore.	
	Amoxicilină + acid clavulanic [1]: 12-20 mg/kg, PO, la fiecare 8-12 ore.	Marbofloxacină [3]: 2 mg/kg, po, sc, intravenos, la fiecare 24 de ore.	
Prostatită	TMS [2]: 15 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore.	Enrofloxacină [3]: 5 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore.	Nu utilizați niciodată beta-lactamice (acestea nu traversează bariera hemato-prostatică). Durata tratamentului: 3-4 săptămâni în cazul prostatitei acute și 6 săptămâni în cazul prostatitei cronice.
		Marbofloxacină [3]: 2 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore.	
Epididimită, orhită și balanopostită	Amoxicilină: 15 mg/kg, administrare orală, la fiecare 8-12 ore. TMS [2]: 15 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore.	Amoxicilină + acid clavulanic [1]: 12-20 mg/kg, PO, la fiecare 8-12 ore (E. coli).	Durata tratamentului: 2 săptămâni.
		Enrofloxacină [3]: 5 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore.	
		Marbofloxacină [3]: 2 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore.	
		Cefalexină: 15-30 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore.	
Vaginită	Amoxicilină: 15 mg/kg, administrare orală, la fiecare 8-12 ore.	Enrofloxacină [3]: 5 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore.	Vaginita juvenilă sau prepubertală nu necesită antibiotice. Durata tratamentului: 2-3 săptămâni.
	Amoxicilină + acid clavulanic [1]: 12-20 mg/kg, PO, la fiecare 8-12 ore.	Marbofloxacină [3]: 2 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore.	
	Clindamicină: 5,5-11 mg/kg, intravenos, oral, la fiecare 8-12 ore.	Cefalexină: 15-30 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore.	

[1] Dozajul pentru amoxicilină.

[2] Rasele mari, cum ar fi Rottweiler și Doberman, pot avea reacții idiosincratice, cum ar fi hipersensibilitate și keratoconjunctivită sicca la TMS, dacă tratamentul durează mai mult de 7 zile.

[3] Fluorochinolonele trebuie evitate la câinii în creștere sau la rasele mari (vezi tabelul de la pagina 79). La pisici, doza de enrofloxacină nu trebuie să depășească 5 mg/kg (risc de retinopatie).

► Tabelul 10. Terapie antimicrobiană pentru infecțiile sistemului reproducător și mamar.

Tablou clinic	Tratamentul de alegere [1]	Alternativă terapeutică	Observații
Mastita infecțioasă	Amoxicilină: 15 mg/kg, administrare orală, la fiecare 8-12 ore.	Cefalexină: 15-30 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore.	La cățelele și pisicile care alăptează, trebuie utilizat doar amoxicilină + acid clavulanic sau cefalexină. Suptul de către căței ajută la drenarea glandelor, cu condiția să nu existe abcese sau zone de necroză. Durata tratamentului: 2 săptămâni.
		Enrofloxacină [3]: 5 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore.	
	TMS [2]: 15 mg/kg, administrare orală, la fiecare 12 ore.	Marbofloxacină [3]: 2 mg/kg, administrare orală, la fiecare 24 de ore.	

[1] Dozajul pentru amoxicilină.

[2] Rasele mari, cum ar fi Rottweiler și Doberman, pot avea reacții idiosincratice, cum ar fi hipersensibilitate și keratoconjunctivită sicca la TMS, dacă tratamentul durează mai mult de 7 zile.

[3] Fluorochinolonele trebuie evitate la câinii în creștere sau la rasele mari (vezi tabelul de la pagina 79). La pisici, doza de enrofloxacină nu trebuie să depășească 5 mg/kg (risc de retinopatie).

Tabelul 11. Terapie antimicrobiană pentru infecțiile musculo-scheletice.

Tablou clinic	Tratament de primă alegere	Alternativă terapeutică	Observații
Artrita septică	Cefalexină: 20-30 mg, la fiecare 8-12 ore.	Doxiciclină *(Borrelia* spp., *Rickettsia* spp., *Mycoplasma* spp.): 5-10 mg/kg, la fiecare 12 ore.	Este foarte importantă efectuarea unei culturi și a unei antibiograme. Tratamentul începe cu administrare intravenoasă, iar după 3-5 zile se trece la administrare orală. Nu se recomandă administrarea intraarticulară.
	Amoxicilină + acid clavulanic [1:22] mg/kg, la fiecare 12 ore.		
Osteomielită	Cefalexină: 20-30 mg la fiecare 8-12 ore.	Clindamicină: 10 mg/kg, la fiecare 12 ore.	Se începe cu administrare intravenoasă și după 3-5 zile se trece la administrare orală. Continuați timp de cel puțin 2 săptămâni după rezoluția radiologică. Dacă se izolează ciuperci, se ia în considerare amputarea din cauza răspunsului slab.
	Amoxicilină + acid clavulanic [1:22] mg/kg, la fiecare 12 ore.	Itraconazol: 5 mg/kg, administrat oral, la fiecare 24 de ore.	

[1] doză de amoxicilină.

Tabelul 12. Terapie antimicrobiană în cazuri de septicemie sau bacteriemie.

Cuadro clínico	Tratamiento de 1.ª elección	Alternativa terapéutica	Observaciones
Bacterias aerobias grampositivas, anaerobias y aerobias gramnegativas	Amoxicilină: 10-25 mg/kg intravenos, la fiecare 8 ore.		Se pueden administrar, si se tolera, mediante vía oral, salvo la clindamicina. Las asociaciones más frecuentes de primera elección son: • Amoxicilina + fluoroquinolona. • Ampicilina + fluoroquinolona. • Clindamicina + fluoroquinolona, • Amoxicilina + ác. clavulánico + fluoroquinolona.
	Amoxicilina + ác. clavulánico[1]: 12,5-25 mg/kg IV, cada 8-12 h.	Ampicilina (sódica): 10-20 mg/kg, IV, cada 8 h.	
	Ampicilina (sódica): 10-20 mg/kg, IV, cada 8 h.		
	Clindamicina: 5-11 mg/kg IV, cada 8 h.		
	Enrofloxacina[2 3]: 5 mg/kg IV, cada 24 h.	Gentamicina[3]: 5-10 mg/kg, SC IM, IV lenta (>30 min), cada 24 h.	
	Marbofloxacină [2]: 2 mg/kg intravenos, la fiecare 24 de ore.		

[2] Fluorochinolonele trebuie evitate la câinii în creștere sau la rasele mari (vezi tabelul de la pagina 79). La pisici, doza de enrofloxacină nu trebuie să depășească 5 mg/kg (risc de retinopatie).

13

Literatură

și terapie veterinară (ediția a 2-a). 3. 1294 p. Accesat în capitolele 4, 6,

AEMPS . Fișe tehnice ale medicamentelor. Disponibile la https://cimavet.aemps.es/cimavet/medicamentos.do și https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html . Consultate în capitolele 3, 8, 9, 10.

Bonagura JD, Twedt DC . *Terapii veterinare actuale.* Barcelona : Masson Elsevier ; 2010. Accesat în capitolele 6, 11.

Botana LM . *Farmacologie veterinară. Noțiuni fundamentale și aplicații terapeutice. Madrid: Panamericana* ; 2016. Accesat în capitolele 3, 6, 7, 8, 9, 11.

Flórez , J. * *Farmacologie umană* * (ediția a 6-a). Masson. Barcelona ; 2013. Accesat în capitolele 3, 7, 8, 10 .

G iguère S, P rescott JF, D owling PM . *Antimicrobian Terapia în medicina veterinară* (ediția a 5- a). Iowa: Wiley-Blackwell; 2013. 683 p. Consultat în capsulele 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11.

M erton D. Farmacologie clinică și terapeutică la *animale mici* (ediția a 2- a). Missouri: Elsevier Saunders; 2011. Consultație în capsulele 6, 11.

Pérez - Trallero E, Iglesias L. Tetracicline, sulfonamide și metronidazol. *Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003; 21* (9):520-9. Accesat în capitolele 7, 8 .

Plumb DC. Manualul de *medicamente veterinare al lui Plumb* (ediția a 8-a). Iowa: Wiley-Blackwell; 2015. Consultat în capitolele 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11.

Riviere JE, Papich MG , Adams HR . *Farmacologie și terapie veterinară* (ediția a 9- a) Iowa State. University Press; 2009. Consultat în capitolele 3, 5, 6, 8, 11 .

Sumano López H, Ocampo Camberos L. *Farmacologie veterinară (ed. a III-a)* . Mexico City: McGraw - Hill ; 2006. 1082 p. Consultat în capitolele 3, 4, 8 .

Velázquez , B. *Farmacologie (ediția a 18-a).* Madrid : Médica Panamericana; 2009. Accesat în capitolele 3, 8.

Weese JS, Blondeau JM, B oothe D și *colab. Ghiduri* privind utilizarea antimicrobienelor pentru tratamentul bolilor tractului urinar la câini și pisici: Grupul de lucru privind ghidurile antimicrobiene al Societății Internaționale pentru Boli Infecțioase ale Animalelor de Companie. *Vet Med Int.* 2011. Consultat în capitolele 3, 12.

1. Introducere în terapia cu antibiotice

Antibióticos SA Editores F. Mellizo, Madrid; 1974.

Cowen DL, Helfand WH. *Istoria farmaciei. Vol. II.* Barcelona : Ediciones Doyma; 1992. (Credit imagine: Alexander Fleming).

Errecalde JO . *Utilizarea antimicrobienelor la animalele destinate hranei animale.* [Internet]. FAO Producția și sănătatea animalelor 162. Roma: FAO; 2004 [citat 30/10/17]. Disponibil la http://www.fao.org/docrep/007/y5468s/y5468s05.htm .

Centrul European pentru Controlul Bolilor / Agenția Europeană a Medicamentelor . (sept . 2009). Raport *tehnic comun ECDC/EMEA. Provocarea bacteriană: E timpul să reacționăm. Stockholm: documentul EMEA, ref. EMEA/576176/2009.* Disponibil la http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf (consultat la 6.10.2017).

S alcedo L eal I , Romero M uñoz MJ , R uiz Montero R , Hugo A. Ginagalde A. *Opriți infecțiile din spitale!* Editura Mazing-books; 2017.

Walsh , C. *Antibiotice. Acțiuni, origini, rezistență.* Washington: ASM Press; 2003 .

Credite foto: Cowen , DL; Helfand , WH . Istoria *farmaciei. Vol. II.* Barcelona : Ediciones Doyma; 1992.

2. Ghiduri privind utilizarea rațională a antibioticelor

Asociația Medicală Veterinară Americană. Resurse pentru utilizarea terapeutică judicioasă a antimicrobienelor. Disponibile la https://www.avma.org/KB/Resources/Documents/AntibioticDoDonts_CAT.pdf .

B oothe DM. Principiile terapiei antimicrobiene. *Vet Clin Small Anim.* 2006; 36:1003-1047.

CLARKE CR . Rezistență antimicrobiană. *Vet Clin Small Animals.* 2006; 36:987-1001.

Orientări pentru utilizarea prudentă a antimicrobienelor în medicina veterinară (2015/C 299/04). Comunicarea Comisiei. În Jurnalul Oficial al Uniunii Europene [online] [accesat la 12.10.2017]. Disponibil la http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/docs/2015_prudent_use_guidelines_es.pdf .

Strategia OIE privind rezistența la antimicrobiene și utilizarea prudentă. Noiembrie 2016. În Organizația Mondială pentru Sănătatea Animalelor [online] [accesat la 10.10.2017]. Disponibil la: http://www.oie.int/filemin/Home/esp/Media_Center/docs/pdf/PortalAMR/ES_OIE-AMRstrategy.pdf Postere ale Grupului de lucru pentru igienă al FECAVA (Federația Asociațiilor Veterinare Europene pentru Animale de Companie) *cu recomandări pentru utilizarea responsabilă a antimicrobienelor.* Disponibile la http://www.fecava . org/sites/default/fi les/fi les/2014_12_recommandation_hygiene.pdf, http://www.fecava.org/sites/ default/fi les/fi les/2014_12_fecava_responsible%20 use%20AM.pdf, http://www.fecava.org/sites/default/ fi les/fi les/2014_12_fecava_recommodation%20 AM%20theraphie.pdf, http://www.fecava.org/sites/default/fi les/fi les/2014_12_fecava_advise%20owners.pdf.

GUARDABASSI L, PRESCOTT JF. Administrarea antimicrobiană în practica veterinară la animalele mici: de la teorie la practică. VET CLIN *Small Anim.* 2015; 45:361-376.

Plan strategic și de acțiune pentru reducerea riscului de selecție și diseminare a rezistenței la antibiotice. În: AEMPS [online] [accesat la 16.10.2017]. Disponibil la: http://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf .

Antimicrobiene Veterinare (ESVAC). Vânzările de agenți antimicrobieni veterinari în 29 de țări europene în 2014. Tendințe din 2011 până în 2014. EMA/61769/2016. Divizia de Medicamente Veterinare. În Agenția Europeană pentru Medicamente [online] [accesat la 10.10.2017]. Disponibil la: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/10/WC500214217.pdf.

3. antibiotice 3-lactamice

H AO H, SANDER P, I QBAL Z, WANG Y, C HENG G, Y UAN Z. Riscul unor agenți antimicrobieni veterinari asupra sănătății publice , asociat cu rezistența antimicrobiană și baza lor moleculară. FRONT *Microbiol.* 2016; 7:1626.

REJAS LÓPEZ J, și ALȚII . *Ghid terapeutic pentru animalul de companie* (ediția a 4-a). Consultanță veterinară privind diseminarea; 2015.

4. Macrolide

BOTANA LÓPEZ LM , LANDONI MF, MARTÍN - JIMÉNEZ T. *Farmacologie și terapie* VETERINARĂ . MADRID : McGraw Hill; 2002 ; 550 p .

LUCAS MF, M ESTORINO N, ERRECALDE JO . Macrolide: noutăți ale unui grup clasic de antimicrobiene. ANALECTA VETERINARIA . 2007; 27(1):36-45.

PÉREZ FERNÁNDEZ R. *Farmacologie veterinară.* Concepción : Departamentul didactic, Universitatea din Concepción. 2010; 413 P .

R IVIERE J, *și colab. Monografii* cu informații farmaceutice veterinare USP - Antibiotice. *J Vet Pharmacol Ther.* Octombrie 2003; 26(2):119-143.

5. Aminoglicozide

DOWLING P. Aminoglicozide și aminocicloli. În Giguère S, Prescott J, Dowling P. TERAPIA *antimicrobiană în medicina veterinară* (ediția a 5-a). John Wiley & Sons; 2013. 233-255.

MACDOUGALL C, CHAMBERS H. Aminoglicozide. În: GOODMAN și - Gilman, BAZELE FARMACOLOGICE *ale terapeuticii* (ediția a 12-a). Mexic: Laurence L. Brunton; 2012; 1505-1520.

6. Chinolone

B EHRA - MIELLET J, D UBREUIL L, J UMAS - BILAK E. Activitatea antianaerobă a moxifloxacinei comparativ cu cea a moxifloxacinei, ciprofloxacinei, clindamicinei, metronidazolului și beta-lactamelor. *Int J Antimicrob Agents.* 2002; 20(5):3666-374.

B OOTHE DM, BOECKH A , S LIMPSON RB *și colab.* Compararea indicilor farmacodinamici și farmacocinetici ai eficacității pentru 5 fluorochinolone împotriva agenților patogeni ai câinilor și pisicilor. *J Vet Internal Med.* 2006; 20(6):1297-1306.

DeManuelle TC , Ihrke RJ , Brandt CM , Kass PH , V uillier PR. Determinarea concentrațiilor cutanate de enro - floxacin la câinii cu piodermite. *Am J Vet Res.* 1998; 59:1599-1604.

Ergerbacher M, E dinger J, T schulenk W. Efectele oxacinului Enroll și ale clorhidratului de ciprofloxacin asupra condrocitelor canine și cabaline în cultură. *Am J Vet Res.* 2001; 63:704-708.

F ord MM, D ubielzig RR, G iuliano EA, M oore CP, N arfs - trom KL . Manifestări oculare și sistemice după administrarea orală a unei doze mari de enrofloxacină la pisici. *Am J Vet Res.* 2007; 68:190-202.

Gibson JS , Cobbold RN , Kyaw - Tanner MT , Heisig P , Trott DJ. Mecanisme de rezistență la fluorchinolone la *Escherichia coli* multirezistent izolat din infecții extraintestinale la câini. *Vet Microbiol.* 2010; 146:161-166.

G obendir M, H ansen T, Kimble B *și colab.* Sensibilitatea micobacteriilor cu creștere rapidă izolate de la pisici și câini la ciprofl oxacin, enrofl oxacin și moxifl oxacin. Vet *Microbiol.* 2011; 147:113-118.

Guiavet- Guía de productos zoosanitarios para animales de compañía (14. ª ed.). Veterindustria; 2017-18.

Hawkins EC, Boothe DM, Guin A , *et al.* Concentrațiile de enrofl oxacină și metabolitul său activ în macrofagele alveolare și lichidul de mucoasă epitelial pulmonar al câinilor. J Vet *Pharmacol Ther.* 1998; 21:18-23.

Hirt RA, Teinfalt M , Dederichs D. Efectul marbofloxacinei administrate oral asupra farmacocineticii teofilinei. J *Vet Med Assoc. 2003* ; 50:246-250.

Ingrey KT, R en J, Prescott JF . O fluorchinolonă induce un nou bacteriofag care codifică mitogeni în Strepto coccus canis. Infect Immun . *2003; 71(6*) :3028-33.

Ihrke PJ , Papich MG , De Manuelle TC . Utilizarea Fluorchinolone în dermatologia veterinară. *Dermatologie Veterinară* . 1999; 10:193-204.

Intorre L , V ani M , Beautiful D , Rights C , Meucci V , T ogneti R , *și alții* . Sensibilitate antimicrobiană și mecanism de rezistență la fluorchinolone la *Sthaphylococcus intermedius* și *Sthaphylococcus schleiferi. J Vet Pharmacol Ther.* 2007; 30(5):464-469.

L ode H. Interacțiuni potențiale ale fluorchinolonelor cu spectru extins cu SNC. *Drug Safety.* 1999; 21:123-135.

M erton D. *Farmacologie clinică și terapeutică la animale mici* (ediția a 2- ª). Missouri: Elsevier Saunders; 2012. Capitolul 7, Medicamente antimicrobiene; p. 189-269.

M essias A, G ekeler F, W egener A, D ietz K, K ohler K, Z renner E. Siguranța retiniană a unei noi fluorchinolone, pradofloxacin, la pisici: evaluare cu electroretinografie. *Doc Ophthalmol.* 2008; 116(3):177-191.

Rubin J , Walker RD , Blickenstaff K , Bodeis - Jones S , Zhao S. Rezistență antimicrobiană și caracterizare genetică a rezistenței la fluorochinolone a *Pseudomonas aeruginosa* izolată din infecții canine. *Vet Microbiol* . 2008; 131(1-2):164-172.

Schmitz FJ, Higgins PG , Mayer S. Activitatea chinolonelor împotriva cocilor gram-pozitivi: mecanisme de acțiune a medicamentelor și rezistență bacteriană. Eur J *Clin Microbiol Infect Dis.* 2002; 21: 647-659.

S illey P, S stephan B, G reife HA, Pridmore A. Activitatea comparativă a pradofloxacinului împotriva bacteriilor anaerobe izolate de la câini și pisici. *J Antimicrob Chemother. 2007; 60(5*) :999-1003.

7. Tetracicline

Baeyens JM , Del Pozo E. Tetracicline. În: Velázquez . *Farmacologie de bază și clinică (ediția a 17-a)* . Madrid: Panamericana; 2007; p. 816-20.

Beall MJ *și colab.* Durata infecției și eficacitatea tratamentului cu doxiciclină la câini coinfectați experimental cu *Anaplasma platysy și Ehrlichia canis. Lucrările celui de-al 26-lea Forum Anual al Colegiului American de Medicină Internă Veterinară (ACVIM)* 2008 .

Chambers HF, Deck DH . Tetracicline. În: Katzung BG. Farmacologie de bază *și clinică* (ediția a 11-a). Madrid: McGraw Hill; 2009; 796-99.

Pérez - Trallero E , Iglesias L. Tetracicline, sulfonamide și metronidazol. *Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003; 21* (9):520-9.

Wilson B, Norris JM , Malik R, *et al.* Sensibilitatea bacteriilor din infecțiile tractului urinar la feline și câini la concentrațiile de doxiciclină și tetraciclină atinse în urină la patru ore după administrarea orală . Aust Vet *J.* 2006; 84:8-11.

9. Cloranfenicol și metronidazol

B oothe DM. Cloramfenicol și congeneri [Internet]. *Manualul veterinar Merck.* Kenilworth, NJ, EE. UU. [consultat la 01.07.2015]. Disponibil la http://www.merckvetmanual.com/mvm/pharmacology/antibacterial_agentsZchloramphenicol_and_congeners.html.

De la Muela N, Pérez MT, Salar L. Infecții fungice, parazitare și virale . În Manual *de farmacologie* .
Ghid pentru utilizarea rațională a medicamentelor (ediția a II-a).

Barcelona: Elsevier; 2010; p. 331-348.

FITZGERALD KT . 2013. Metronidazol. În Peterson ME, Talcott PA. *Toxicologie la animale mici* (ediția a 3-a). St. Louis: Elsevier Saunders; 2013; p. 653-658.

Ghid de produse veterinare și diete eliberate pe bază de rețetă pentru animalele de companie. Zaragoza: Veterindustria. 2014.

Informații veterinare USPC. Anexa III. Informații despre medicamente pentru sănătate. Metronidazol. *Convenția Farmacopeei Statelor Unite.* Inc: Rockville, MD; 2007.

11. Antibiotice polipeptidice

C OHEN J, ASLAM M, PUSEY CD , *et al.* Protecție împotriva endotoxemiei: un model de plasmofereză și adsorbție specifică cu polimixină B la șobolan. J INFECT *Dis.* 1987; 155:690-695.

E TTINGER SJ, F ELDMAN EC. *Medicină internă veterinară* - (8.a ed.). Missouri: Elevier Saunders; 2017.

GREENE CE . *Boli infecțioase ale câinelui și pisicii (ediția a 3-a*) . Missouri: Elevier Saunders; 2011.

H ANASAWA K, T AÑÍ T, K ODAMA M. O nouă abordare a - șocului endotoxic și septic prin intermediul fibrelor imobilizate cu polimixină B. *Surg Gynecol Obstet.* 1989; 168(4):323-331.

HUGHES B, MAND BR, PARRATT JR . Sulfatul de polimixină B protejează pisicile împotriva EFECTELOR HEMODINAMICE și metabolice ale endotoxinei *E. coli* . *J. Pharmac.* 1981; 74(3):701-707.

SHARP CR , DECLUE AE , HAAK CE ȘI COLAB . Evaluarea efectelor antiendotoxinice ale polimixinei B într-un model felin de endotoxemie. *J Feline Med Surg.* 2010; 12(4):278-85.

12. Tablas de la terapéutica antimicrobiana în las principales infecciones

A. BELSON AL, BUCKLEY GJ, ROZANSKI EA. IMPACT pozitiv al unui protocol al departamentului de urgență asupra timpului necesar administrării antimicrobienelor la câinii cu peritonită septică. JVECC . 2013; 23(5):551-556.

B UBENIK LJ, Artrită septică. *Mecanismele bolilor în chirurgia animalelor mici* (ediția a 3- ª). Bojrab MJ și Monnet E. (ed.). Jackson, WY: Teton NewMedia; 2015 (www.tetonnm.com/). Editura internet: www.ivis.org .

F OY DS, T REPANIER LA. Tratament antifungic al pacienților veterinari cu animale mici . *Vet Clin North Am Small Animal Pract.* 2010 noiembrie; 40(6): 1171-1188.

GUARDABASSI L , JENSEN LB, KRUSE H. Ghid pentru - utilizarea antimicrobiană la animale. Capitolul 11. GHIDURI PENTRU UTILIZAREA *antimicrobiană la câini și pisici* . Blackwell Publishing, Ltd. 2008.

KLEIR I, DICKINSON E. Rolul antimicrobienelor în tratamentul sepsisului și al infecțiilor bacteriene asociate bolilor critice : EXAMINAREA dovezilor. *JVECC.* 2015; 25(1): 55-62.

K UMAR A, R OBERTS D, WOOD KE și *alții.* Durata hipotensiunii arteriale înainte de inițierea terapiei antimicrobiene eficiente ESTE factorul determinant al supraviețuirii în șocul septic uman. *Crit Care Med* 2006; 34: 15891596.

L ANGE K, V ANDAELE E. *GRAM-Guía para el uso racional de los antimicrobianos.* Ceva, Salud Animal. 2016.

L APPIN MR, B LONDEAU J, B OOTHE D, *et al.* Ghiduri privind utilizarea antimicrobienelor pentru tratamentul bolilor tractului respirator la câini și pisici: grupul de lucru privind ghidurile antimicrobiene al Societății Internaționale pentru Boli Infecțioase ale Animalelor de Companie. *J Vet Intern Med.* 2017 Mar; 31(2): 279-294.

LITTLE SE . Ehrlichioză și anaplasmoză la câini și pisici. *Vet Clin North Am Small Animal Pract.* 2010 noiembrie; 40(6): 1121-40.

MIRANDA H , CASTELLAR LOANE SM , ELZAINS , MM, MOSCOTE-SALAZAR, LR . ABCESUL CEREBRAL : TRATAMENT actual . *J Neurosci Rural Pract.* 2013 august; 4 (Supliment 1): S67-S81.

M UZUMDAR D, J HAWAR S, G OEL A. Abces cerebral: o prezentare generală. *Int J Surg.* 2011; 9(2):136-44.

PUYT JD . *Terapia antibiotică cu Vademecum la carnivorele domestice.* (Ediția a 3-a). 2011. ISBN 13: 978-2 35403-084-1.

RHODES A, E VANS LE *și colab. Campania de supraviețuire* A sepsisului: Ghiduri internaționale pentru gestionarea sepsisului și șocului septic: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar; 43(3): 304-377.

S AINZ A, R OURA X, M IRÓ G *și alții.* Ghid pentru medicii veterinari privind ehrlichioza și anaplasmoza canină în Europa. *Vectori parazitari.* 2015; 8:75.

TIPOLD A, STEIN VM. Boli inflamatorii ale coloanei vertebrale la animale mici. VET *Clin North Am Small Animal Pract.* 2010 sept.; 40(5): 871-879.

Această lucrare de referință practică, destinată medicilor veterinari specializați în animale de companie, oferă un ghid pentru utilizarea antimicrobienelor în practica clinică zilnică. Obiectivul său este de a le reîmprospăta cunoștințele despre indicații, contraindicații și aplicații terapeutice. Include numeroase tabele și diagrame care rezumă formele farmaceutice disponibile și protocoalele terapeutice pentru fiecare familie de antibiotice, facilitând selecția de către medicul veterinar a celui mai potrivit antibiotic pentru fiecare proces infecțios, crescând astfel eficacitatea terapeutică și prevenind dezvoltarea rezistenței.

http://store.grupoasis.com

SERVET

La editorial de los veterinarios

[1] doză de amoxicilină.

Utilizarea aminoglicozidelor (gentamicina) la pacienții cu boli renale este contraindicată din cauza efectului lor nefrotoxic